

# Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ

© М.В. ПУТИЛИНА<sup>1</sup>, Н.В. ТЕПЛОВА<sup>1</sup>, К.И. БАИРОВА<sup>1</sup>, А.Е. ПЕТРИКЕЕВА<sup>2</sup>, Н.И. ШАБАЛИНА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-МЕДИЦИНА», Москва, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Изучение структуры возрастных и гендерных особенностей течения постковидного синдрома (ПКС) и оценка влияния препарата Цитофлавин на течение астенических и когнитивных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19.

**Материал и методы.** В рандомизированное проспективное исследование включены 100 пациентов (средний возраст 40,4±11,7 года). Давность перенесенного SARS-CoV-2 от 30 до 90 дней с момента выздоровления. Методом случайной выборки пациенты поделены на две группы: основная группа 25 дней получала Цитофлавин в таблетках по 2 таблетки 2 раза в день, группа сравнения — другие лекарственные средства (витамины, ноотропные препараты). Все пациенты были обследованы в день обращения и через 25—30 дней после окончания терапии. Оценка состояния проводилась по шкале оценки астении (MFI-20), краткой шкале оценки психического статуса (опросник MMSE), опроснику качества жизни (EQ-5D), шкале оценки общего состояния здоровья, Питтсбургскому опроснику качества сна (PSQI). Ретроспективно проведен анализ лабораторных показателей.

**Результаты и заключение.** ПКС чаще встречался у мужчин, среди коморбидных состояний преобладали артериальная гипертензия и атеросклероз, преобладали когнитивные и вегетативные нарушения. Назначение Цитофлавина позволило добиться выраженного противоастенического эффекта и коррекции когнитивных нарушений. Выявлен дополнительный эффект Цитофлавина — уменьшение выраженности тромбоцитопении. Ни у одного пациента не было серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Назначение препарата не требует возрастной корректировки дозы и хорошо сочетается с базовой терапией.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, артериальная гипертензия, противоастенический эффект, когнитивные нарушения, тромбоцитопения, Цитофлавин.

## Информация об авторах:

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Теплова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Баирова К.И. — <https://orcid.org/0000-0002-9391-5175>

Петрикеева А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-5235-1895-7271>

Шабалина Н.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1814-3531>

**Автор, ответственный за переписку:** Путилина М.В. — e-mail: profput@mail.ru

## Как цитировать:

Путилина М.В., Теплова Н.В., Баирова К.И., Петрикеева А.Е., Шабалина Н.И. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(10):45–51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110145>

## The result of prospective randomized study CITADEL — the efficacy and safety of drug cytoflavin in postcovid rehabilitation

© M.V. PUTILINA<sup>1</sup>, N.V. TEPLOVA<sup>1</sup>, K.I. BAIROVA<sup>1</sup>, A.E. PETRIKEEVA<sup>2</sup>, N.I. SHABALINA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital. M.E. Zhadkevich, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Polyclinic of Russian Railways, Moscow, Russia

## Abstract

**Objective.** To investigate the structure of postcovid syndrome, age and gender characteristics of its course, and to assess the effect of Cytoflavin on the clinical course of neurological disorders in patients who have undergone COVID-19.

**Material and methods.** The study included 100 patients, the average age was 40.4±11.7 years, there were statistically more men than women. The duration of the transferred SARS-CoV-2 days is from 30 to 90 days from the date of recovery). By random

sampling, the patients were divided into two groups, the main group, received Cytoflavin tablets, a course of 25 days, 2 tablets 2 times a day. Comparison group — other drugs (vitamins, nootropic drugs). All patients were examined on the day of treatment and 25—30 days after the end of therapy. The status was assessed using Asthenia Assessment Scale (MFI-20), Brief Mental Status Assessment Scale (MMSE), Quality-of-Life Questionnaire (EQ-5D), General Health Assessment Scale, and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). The analysis of laboratory parameters was carried out retrospectively.

**Results and Conclusion.** Postcovid syndrome was more common in men, among comorbid conditions arterial hypertension and atherosclerosis prevailed, neurocognitive and autonomic disorders predominated. Appointment of Cytoflavin made it possible to achieve a pronounced anti-asthenic effect with the correction of cognitive impairments, which was reflected in a significantly more significant positive dynamics of indicators of all scales. An additional effect of Cytoflavin was revealed — a decrease in the severity of thrombocytopenia. During the observation period, no patient had any serious adverse events or side effects associated with taking the drug. Prescription of the drug does not require age-related dose adjustment and is well combined with basic therapy for concomitant pathology.

**Keywords:** COVID-19, postcovid syndrome, arterial hypertension, anti-asthenic effect, cognitive impairment, thrombocytopenia, Cytoflavin.

#### Information about the authors:

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Teplava N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Bairova K.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9391-5175>

Petrikeeva A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-5235-1895-7271>

Shabalina N.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1814-3531>

**Corresponding author:** Putilina M.V. — e-mail: profput@mail.ru

#### To cite this article:

Putilina MV, Teplava NV, Bairova KI, Petrikeeva AE, Shabalina NI. The result of prospective randomized study CITADEL — the efficacy and safety of drug Cytoflavin in postcovid rehabilitation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):45–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110145>

Постковидный синдром (ПКС) — последствие COVID-19, при которой до 20% людей имеют клинические симптомы не менее 12 нед после острой стадии [1]. Учитывая, что проявления болезни могут появляться не сразу, выделяют два периода ПКС: первый, когда клинические и лабораторные отклонения сохраняются в течение 4—12 нед после острого COVID-19; и второй — клинические и лабораторные отклонения сохраняются >12 нед (до 6 мес), не связанные с альтернативными диагнозами [2].

Начало заболевания характеризуется появлением жалоб на общую слабость, апатию, потерю аппетита, нарушения памяти и концентрации внимания в сочетании с рассеянностью, диссомнией, депрессией и тревогой, болевые синдромами [3]. Проявления ПКС могут быть ассоциированы с возрастом 40—60 лет, длительной госпитализацией, тяжелой формой COVID-19. Хотя пожилые пациенты входят в группу риска летального исхода и осложнений, ПКС встречается чаще у более молодых больных (18—50 лет) [4, 5]. Более чем у 1/3 пациентов с ПКС имеются сопутствующие заболевания [6]. Наиболее частыми являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезни легких и ожирение, поэтому диагностика ПКС представляет собой сложную задачу, решение которой затрудняют отсутствие четких диагностических критериев и недостаточные знания о механизмах его развития [7]. Патогенез ПКС многофакторный, ключевую роль играют хроническое воспаление и гипоксия, которые могут быть причинами когнитивных нарушений и других симптомов [8]. В настоящее время терапевтические стратегии ПКС не разработаны. Имеются результаты исследований, позволяющие оценить эффективность того или иного лекарственного средства, хотя полного понимания стратегий лечения еще нет [9, 10].

Цель исследования — изучение структуры возрастных и гендерных особенностей течения ПКС и оценка влияния препарата Цитофлавин на течение астенических и когнитивных расстройств у пациентов и перенесших COVID-19.

## Материал и методы

В ходе проспективного рандомизированного исследования наблюдались 100 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении в консультативно-диагностических центрах в ГКБ 71 им. М.Е. Жадкевича и ЦКБ «РЖД-МЕДИЦИНА» Москвы, средний возраст пациентов составил  $40,4 \pm 11,7$  года (исследование ЦИТАДЕЛЬ). У всех пациентов регистрировалось поражение легких средней степени тяжести: >3 очагов уплотнения по типу матового стекла <3 см по максимальному диаметру по результатам КТ органов грудной клетки. Давность перенесенного SARS-CoV-2 варьировала от 30 до 90 дней с момента выздоровления (табл. 1). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГКБ 71 18.01.2021, номер протокола 1/20.

**Критерии включения:** лабораторно подтвержденный перенесенный SARS-CoV-2; наличие ПКС в виде астенического синдрома (значения по одной из субшкал MFI выше 12 баллов) и/или когнитивных нарушений (значения по шкале MMSE не менее 25 баллов); сроки перенесенного COVID-19 1—3 мес; возраст пациентов от 18 до 60 лет; наличие перенесенной пневмонии средней или тяжелой степени выраженности; наличие подписанного информированного согласия пациента на сбор и передачу медицинских данных и их обработку в научно-исследовательских целях.

**Критерии не включения:** ОРВИ или COVID-19 в острой стадии заболевания; перенесенная тяжелая пневмония, потребность в искусственной вентиляции легких; выраженные когнитивные нарушения (значения по шкале MMSE

<25 баллов); прием ноотропных и/или психоактивных препаратов за 2 нед до включения в исследование; тяжелое или нестабильное течение АГ, уровень АД выше 200/115 мм рт.ст.; тяжелые соматические заболевания (ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания, хроническая легочная, почечная и печеночная недостаточность и др.), эпилепсия и другие заболевания ЦНС; острые нарушения мозгового кровообращения в течение последнего месяца перед включением в исследование; индивидуальная непереносимость препарата Цитофлавин.

Пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и сопутствующим заболеваниям (см. табл. 1). Основная группа (ОГ,  $n=50$ ), 25 дней получала Цитофлавин в таблетках по 2 таблетки 2 раза в сутки. Группа сравнения (ГС,  $n=50$ ) — другие лекарственные средства (витамины, ноотропные препараты). Терапия сопутствующей патологии осуществлялась по соответствующим стандартам и клиническим рекомендациям.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп преобладали АГ и атеросклероз. Риск развития сердечно-сосудистых событий был несколько выше в группе сравнения, что, вероятно, можно объяснить большим процентом коморбидной патологии у этой когорты обследуемых. Все пациенты были обследованы в день обращения в медицинское учреждение (1-й визит) и через 25–30 дней после окончания терапии (2-й визит). Оценка состояния проводилась по шкале оценки астении (MFI-20), краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), опроснику качества жизни (EQ-5D), шкале оценки общего состояния здоровья, Питтсбургскому опроснику качества сна (PSQI). Оценивались формула крови, концентрация С-реактивного белка, D-димера. Регистрировались нежелательные реакции, возникшие в период лечения, их частота, характер, связь с исследуемым препаратом.

Полученные результаты обработаны с применением параметрических методов в программе SPSS 23.0. Обработка проведена при помощи программы MANOVA в режиме общей линейной модели с повторными измерениями. Для уточнения влияния значимых эффектов факторов и/или коварианты оценивались результаты ANOVA. Межгрупповые сравнения проведены при помощи t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча с учетом возможных различий дисперсии. За достоверные принимали отличия при  $p<0,05$ .

## Результаты

Наиболее частыми до лечения оказались жалобы пациентов на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, нарушение внимания, рас-

сеянность, нарушения памяти и сна, головокружение, онемение конечностей, болевые синдромы. У большинства пациентов наблюдался так называемый мозговой туман — нарушение кратковременной памяти или концентрации, ограничивающее исходный уровень активности. Это состояние может быть следствием не только нейротоксического действия вируса, но и гипоксической энцефалопатии у коморбидных пациентов [10]. У молодых пациентов имели место вегетативные нарушения в виде колебаний АД, гипергидроза, чувства нехватки воздуха, ощущения «кома в горле», эректильной дисфункции, снижения либидо [11, 12], которые расценивались как проявление астенического синдрома [13]. У 2 пациентов имелись кожные высыпания.

После проведенной терапии у пациентов ОГ в отличие от ГС выявлена тенденция к регрессу значительного количества жалоб. В обеих группах после лечения отсутствовали жалобы на эректильную дисфункцию, что, вероятно, связано с регрессом астении (рис. 1, 2). Кожные высыпания исчезли через 10 дней после начала лечения Цитофлавином, но так как в ГС такие пациенты отсутствовали, не было возможности связать эффект с применением препарата.

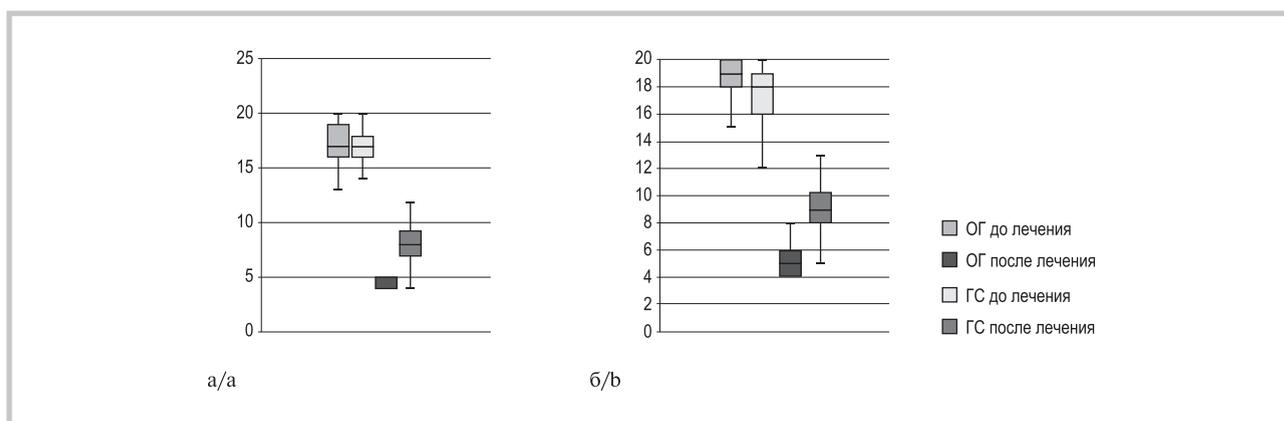
Исходно среднее значение по шкале MFI-20 до лечения составило  $81,6\pm 24,5$  балла в ОГ и  $74,8\pm 8,0$  балла в ГС. После лечения отмечено его уменьшение до  $25,3\pm 6,4$  и  $39,6\pm 11,4$  балла в обеих группах соответственно; в ОГ улучшение состояния было более выраженным ( $p<0,05$ ) (табл. 2). У большинства пациентов обеих групп до лечения отмечалось увеличение значений по субшкале общей астении, которое уменьшилось в 4 раза у пациентов ОГ и в 2 раза — ГС (см. рис. 1, а).

Самые высокие баллы до лечения регистрировались у пациентов по показателю психической астении (см. рис. 1), что подтверждает данные о преобладании эмоциональных нарушений у пациентов с ПКС [11]. Психическая астения была более выражена у женщин и пациентов среднего возраста с сопутствующей патологией, после лечения в ОГ отмечено уменьшение ее значения почти в 4 раза, а в ГС — в 2 раза (см. рис. 1, б). Нормализация показателя наблюдалась только у  $1/2$  пациентов ГС. У всех пациентов был повышен балл по субшкале физической астении. Этот вид астении был более выражен у молодых пациентов, гендерных отличий не выявлено (см. табл. 2). Динамика показателя в ОГ и ГС соответствовала таковой в отношении общей астении. Результаты обследования по субшкалам «активность» и «мотивация» шкалы MFI-20 подтвердили более выраженное улучшение у пациентов ОГ и показали, что Цитофлавин обладает мощным антиастеническим эффектом, что отразилось в нормализации показателей средних баллов шкалы MFI-20 и субшкал «физическая астения» и «психическая астения».

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Clinical characteristics of patients

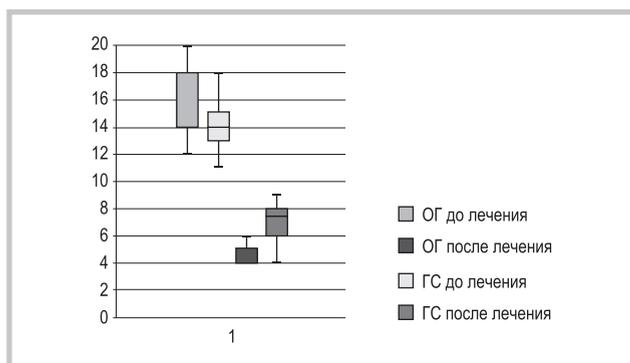
Показатель	ОГ ( $n=50$ )	ГС ( $n=50$ )	$p$
Возраст, годы	$40,4\pm 11,7$	$40,4\pm 13,3$	1,000
Муж/Жен, %	51/49	63/37	1,000
Давность COVID-19, дни	$49,0\pm 17,4$	$49,0\pm 17,9$	0,466
Число пациентов, получивших стационарное лечение, $n$ (%)	17 (34)	9 (18)	
Пребывание в стационаре, дни	$9,4\pm 2,3$	$8,4\pm 2,5$	0,421
АГ, $n$ (%)	16 (32)	22 (44)	0,303
Атеросклероз, $n$ (%)	11 (22)	6 (12)	0,287
Нарушение толерантности к глюкозе, $n$ (%)	3 (6)	1 (2)	0,617



**Рис. 1.** Динамика выраженности астении (шкала MFI-20, а — субшкала общей астении, б — субшкала психической астении, баллы).  
Примечание. Здесь и далее: нижняя и верхняя грани прямоугольника («коробка») — первый и третий квартили, расстояние между ними — межквартильный размах, отрезки на концах «усов» — максимальное и минимальное значение. Отдельные точки — это выбросы, если значение выходит за пределы 1,5 межквартильных размаха от ближайшего квартиля, то оно считается аномальным. Если выброса нет — «ус» отсутствует.

**Fig. 1.** Dynamics of asthenia severity (MFI-20 scale, а — subscale of general asthenia, б — subscale of mental asthenia, points).

Note. Here in after: the lower and upper edges of the rectangle («box») are the first and third quartiles, the distance between them is the interquartile range, the segments at the ends of the «whiskers» are the maximum and minimum values. Individual points are outliers, if the value is outside the 1.5 interquartile range from the nearest quartile, then it is considered anomalous. If there is no overshoot, then there is no «mustache».



**Рис. 2.** Динамика выраженности астении (шкала MFI-20, субшкала физической астении, баллы).

**Fig. 2.** Dynamics of asthenia severity (MFI-20 scale, physical asthenia subscale, points).

Результаты по шкале MMSE свидетельствуют о наличии когнитивной дисфункции у пациентов с ПКС (концентрация внимания, кратковременная память, появление трудностей запоминания), что соответствует данным международных исследований [14]. У всех пациентов до лечения регистрировались когнитивные нарушения, однако, учитывая, что до включения в исследование когнитивное тестирование не проводилось, связать данные изменения с развитием ПКС затруднительно. В исследование было включено большое число пациентов с АГ (32 и 44% в ОГ и GS соответственно). АГ является независимым фактором развития когнитивных нарушений вплоть до развития деменции [15]. Вероятно, с этим связан незначительный прирост (в среднем на 2 балла) значений по шкале MMSE в обеих группах. При этом состояние пациентов молодого возраста улучшилось в обеих группах, а в ОГ отмечен полный регресс когнитивных нарушений, что, должно быть, связано с отсутствием органических причин симптоматики. Вероятно, при отсутствии терапии возможно прогрессирование нейродегенерации с последующим ухудшением когнитив-

ных функций. В ОГ имело место достоверное улучшение когнитивных функций ( $p < 0,01$ ) (рис. 3, а).

При обследовании при помощи PSQI оказалось, что выраженность нарушений сна в ОГ уменьшилась приблизительно в 3 раза ( $p < 0,05$ ), в GS — только в 1,5 раза (см. табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о влиянии Цитофлавина на нормализацию сна, причем это улучшение фиксировали пациенты различных возрастных категорий с коморбидностью и без нее, без гендерных различий (рис. 3, б). В ОГ отмечено повышение показателей качества жизни — у всех пациентов улучшились показатели по критериям «боль», «тревога» по опроснику EQ-5D (см. табл. 2).

За время наблюдения ни у одного пациента из ОГ и GS не было отмечено серьезных нежелательных явлений и побочных эффектов, связанных с лечением, Цитофлавин не вызывал лекарственных взаимодействий с другими препаратами (антигипертензивные, антиагреганты, статины). Назначение препарата не требовало возрастной корректировки дозы.

До лечения уровень СРБ был незначительно повышен у всех пациентов. Отмечено достоверное снижение его концентрации в ОГ ( $p < 0,05$ ), при том что снижение в GS было статистически незначимо (табл. 3). Содержание D-димера в обеих группах было незначительно повышено, достоверное снижение получено только в ОГ ( $p < 0,05$ ). Вероятно, препарат обладает опосредованными противовоспалительными и антитромботическими эффектами, однако для полного подтверждения этих эффектов требуются дальнейшие исследования.

## Обсуждение

Острый COVID-19 связан с нейровоспалением, эндотелиальной дисфункцией, развитием коагулопатии, гипоксией [16, 17]. При коагулопатии, связанной с COVID-19, прослеживаются аномальная динамика изменения тромбоцитов, высокие концентрации фактора фон Виллебранда, которые в совокупности вызывают активацию фактора XI, образование тромбина и фибрина. При COVID-19

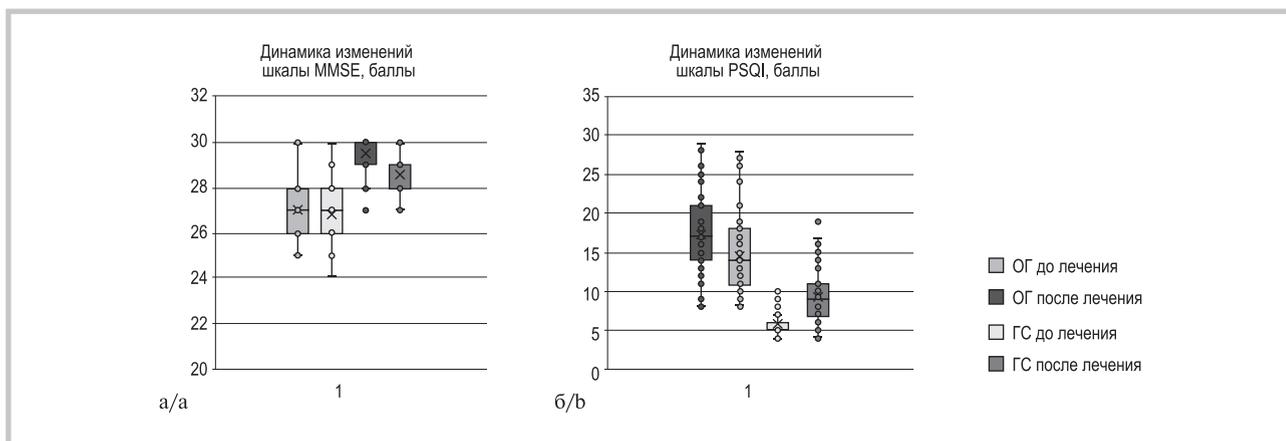


Рис. 3. Динамика показателей по опросникам MMSE и PSQI до и после лечения.

Fig. 3. Dynamics of indicators on MMSE and PSQI questionnaires before and after treatment.

Таблица 2. Результаты обследования пациентов до и после лечения (баллы, M±m)

Table 2. Results of examination of patients before and after treatment (points, M±m)

Показатель	Этапы наблюдения	Группа	
		ОГ	ГС
MMSE	Визит 1	27,2±1,3	26,8±1,3
	Визит 2	29,4±0,7	28,6±0,8*
PSQI	Визит 1	17,2±4,79	14,32±5,10*
	Визит 2	5,84±1,5	9,20±3,5*
EQ-5D, подвижность	Визит 1	0,14±0,35	0,20±0,40
	Визит 2	0,02±0,14	0,02±0,14
EQ-5D, уход за собой	Визит 1	0,061±0,24	0,06±0,23
	Визит 2	0	0
EQ-5D, повседневная деятельность	Визит 1	1,00±0,35	1,00±0,01
	Визит 2	0,02±0,14	0,12±0,33
EQ-5D, боль	Визит 1	0,95±0,49	0,9±0,41
	Визит 2	0,02±0,14	0,20±0,40*
EQ-5D, тревога	Визит 1	0,95±0,64	0,76±0,55
	Визит 2	0,04±0,20	0,34±0,02*
EQ-5D, общий балл	Визит 1	3,12±1,09	2,92±0,82
	Визит 2	0,10±0,59	0,71±0,93*
Шкала общего состояния здоровья	Визит 1	54,80±9,94	56,16±7,67
	Визит 2	96,94±5,82	89,38±7,89*
MFI-20, общая	Визит 1	81,62±24,52	74,80±8,05
	Визит 2	25,30±6,39	39,56±11,43*
MFI-20, астения	Визит 1	17,98±4,95	16,76±1,63
	Визит 2	4,84±1,62	8,380±2,67*
MFI-20, активность	Визит 1	16,02±5,14	14,90±4,34
	Визит 2	5,56±1,93	7,86±2,20*
MFI-20, мотивация	Визит 1	12,46±5,93	11,16±2,63
	Визит 2	4,92±1,20	6,30±2,35*
MFI-20, физическая астения	Визит 1	16,04±4,67	14,28±1,81
	Визит 2	4,88±1,37974	7,72±2,64*
MFI-20, психическая астения	Визит 1	19,12±4,92	17,70±1,92
	Визит 2	5,10±1,43	9,30±2,58*

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* — отличия между группами достоверны, p<0,05; t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча.  
 Note. Here and in table 3: \* — differences between groups are significant, p<0.05; Student's t-criterion in the Welch modification.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей до и после лечения (M±m)

Table 3. Dynamics of laboratory parameters before and after treatment (M±m)

Показатель	Этапы наблюдения	Группа	
		ОГ	ГС
С-реактивный белок, мг/л	Визит 1	3,41±2,06	2,96±1,47
	Визит 2	2,05±1,07	2,58±1,24*
D-димер, нг/мл	Визит 1	220,08±99,44	194,18±55,95
	Визит 2	156,42±51,29	186,34±55,64*
Гемоглобин, г/л	Визит 1	140,860±10,81	141,40±9,81
	Визит 2	140,36±9,45	140,5±10,12
Гематокрит, %	Визит 1	40,20±5,74	40,78±1,72
	Визит 2	40,55±2,03	39,64±6,11
Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л	Визит 1	4,44±0,37	4,47±0,26
	Визит 2	4,49±0,30	4,416±0,26
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	Визит 1	226,38±35,28	219,91±44,66
	Визит 2	242,72±22,29	210,58±14,24*
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	Визит 1	8,91±2,01	8,76±1,50
	Визит 2	7,56±1,39	8,25±1,24*
СОЭ, мм/ч	Визит 1	11,88±3,14	10,98±2,34
	Визит 2	9,26±1,97	9,70±2,63

развивается тромбоцитопения, которая может быть вторичной по отношению к прямому взаимодействию вируса на тромбоциты через рецепторы распознавания патогена [18]. Умеренная тромбоцитопения и незначительное повышение СОЭ свидетельствуют о вялотекущем воспалительном процессе, который при любых неблагоприятных условиях (сезонные ОРВИ, бактериальные инфекции, обострение сопутствующих патологий) может перейти в острую фазу, при этом деформируемость красных кровяных телец уменьшается, усиливается склонность к тромбозу. Гиперосмолярность и лактатацидоз приводят к дальнейшему уменьшению перфузии головного мозга, [17]. В исследовании ЦИТАДЕЛЬ у всех пациентов исходно имелась тромбоцитопения, что свидетельствовало о наличии изменений в системе тромбообразования. После окончания терапии в ОГ показатели количества пришли к референтным значениям, что напрямую коррелировало со снижением воспа-

лительной реакции (значение СОЭ), в ГС отмечалась менее выраженная динамика.

По всем полученным результатам (клинические шкалы, лабораторные данные) наблюдались достоверные различия исследуемых показателей после лечения. Различия были достоверны как в случае сравнения изменений значений количественных показателей в двух группах (по 2 визитам), так и в сравнении до и после лечения. ПКС чаще встречался у мужчин, что расходится с ранее полученными данными о более высокой его частоте у женщин [1, 2]. Возможно, это связано с тем, что в исследование были включены более молодые пациенты, женщины среднего возраста чаще страдали гипертонической энцефалопатией, хронической ишемией головного мозга. Среди коморбидных состояний преобладали АГ и атеросклероз. В структуре ПКС преобладали когнитивные и вегетативные нарушения. При ПКС формируется неконтролируемая обратная связь между воспалением и гипоксией. Назначение препарата Цитофлавин позволило добиться выраженного регресса астенических симптомов с коррекцией нейромедиаторных нарушений. Преимущества этого лекарственного средства заключается в синергичных механизмах действия его компонентов. Количество янтарной кислоты, содержащейся в Цитофлавине, в 3 раза выше, чем в наиболее часто используемых сукцинатах [19, 20], что позволяет фосфорилировать большее количество белков, усиливать кислородоотдачу тканям и активнее улучшать клеточное дыхание. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что Цитофлавин обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, в том числе при COVID-19 [19–21]. Инозин подавляет продукцию воспалительных цитокинов с помощью посттранскрипционного механизма, защищает от эндотоксического шока, ингибирует выработку в иммуностимулированных макрофагах и клетках селезенки провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL)-1 и -12, макрофагов и интерферона-гамма [22]. Ни-

котинамид является мощным модулятором ряда провоспалительных цитокинов [23]. Рибофлавин обладает способностью подавлять активность ядерного фактора-каппа В (NF- $\kappa$ B), проявляя противовоспалительное свойство. Он может ингибировать химотрипсин- и трипсиноподобную протеасомную активность, что приводит к снижению протеасомной элиминации убихинированного фосфорилированного ингибитора-каппа (P-I $\kappa$ ), угнетению ядерной транслокации NF- $\kappa$ , подавлению активации NF- $\kappa$ B и TNF- $\alpha$ , образованию оксида азота (NO) [24]. Рибофлавин тормозит экспрессию и высвобождение белка В1, ядерного фактора, участвующего в регуляции сепсиса и других иммуноопосредованных состояний, играющих критическую роль в развитии полиорганной недостаточности. Окислительные дигидрорибофлавина, восстановленного рибофлавина, может дезактивировать перекиси липидов, усиливая независимые антиоксидантные свойства рибофлавина.

Таким образом, Цитофлавин, обладая противовоспалительным, антиоксидантным и антигипоксантным действием, оказывает положительное влияние на энергообразование в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активизирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствуя утилизации глюкозы и жирных кислот, что позволяет сделать вывод о целесообразности его использования при реабилитации пациентов с ПКС [19–21, 25–27].

Результаты исследования позволяют рекомендовать Цитофлавин в программы лечения и реабилитации пациентов с ПКС при астенических расстройствах, нарушении когнитивных функций, особенно у коморбидных пациентов. Назначение препарата не требует возрастной коррекции дозы и хорошо сочетается с другой лекарственной терапией.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of covid-19: a summary of the quick recommendations *NICE, SIGP and RCGP BMJ*. 2021;372:n136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n13>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Pavli A, Theodoridou M, Maltezoу HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021;S0188-4409(21)00081-3. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
- Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(5):90–95. Putilina MV. Risk factors, features of clinical course and treatment approaches in aged patients with cerebral stroke. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(5):90–95. (In Russ.)
- Kireyev IV, Zhabotynska NV, Vladimirova IM, Ocheredko LV. Prevention of asthenic syndrome as concomitant circumstains in post-covid-19 patients. *Wiad Lek*. 2021;74(5):1104–1108.
- Путилина М.В., Вечорко В.И., Гришин Д.В., Сидельникова Л.В. Острые нарушения мозгового кровообращения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020;120(12):109–118. Putilina MV, Vechorko VI, Grishin DV, Sidel'nikova LV. Acute cerebrovascular accidents associated with SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19). *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakov*. 2020;120(12):109–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121109>
- Maltezoу HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID syndrome: a look at its pathogenesis. *Vaccines*. 2021;9(5):497. <https://doi.org/10.3390/vaccines905497>
- Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):58–64. 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 = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):58–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>

9. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
10. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю. и др. Временные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы при COVID-19. *Новости неврологии*. 2020;5:2-8. Litvinenko IV, Odinak MM, Emelin AYU, et al. Interim guidelines for the management of patients with diseases and injuries of the nervous system in COVID-19. *Neurology News*. 2020;5:2-8. (In Russ.).
11. Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Front Psychol*. 2021;12:577529. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.577529>
12. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):33-38. Putilina MV, Baranova OA. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program «GLOBUS» (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2014;114(5):33-38. (In Russ.).
13. Путилина М.В. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;4:26-33. Putilina MV. Asthenic disorders in general medical practice. Diagnostic and therapeutic algorithms. *Nervous Diseases*. 2013;4:26-33. (In Russ.).
14. Ali Awan H, Najmuddin Diwan M, et al. SARS-CoV-2 and the Brain: What Do We Know about the Causality of 'Cognitive COVID'? *J Clin Med*. 2021;10(15):3441. <https://doi.org/10.3390/jcm1015344115>.
15. Riaz M, Abid M, Bano Z. Psychological problems in general population during covid-19 pandemic in Pakistan: role of cognitive emotion regulation. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):189-196. doi: 10.1080/07853890.2020.1853216
16. 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;33:733-736. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6>
17. Becker, Richard C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А. и др. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):11-21. Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(11):11-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>
19. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2020;1-11. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8>
20. Шаповалов К.Г., Цыденпилгов Г. А, Лукьянов С.А. и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(10):40-43. Shapovalov KG, Tsydenpilov GA, Lukyanov SA, et al. Prospects for the use of succinates in severe new coronavirus infection. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020;83(10):40-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>
21. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В. и др. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021;17(3):78-98. Orlov YuP, Govorova NV, Korpacheva OV, et al. On the Possibility of Using Succinate in Hypoxia Developing in COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021;17(3):78-98. (In Russ.). <https://doi.org/10.15366/1813-9779-2021-3-78-98>
22. Кондратьев А.Н., Александрович Ю.А., Дрягина Н.В. и др. *Методика двухкомпонентной модели нейровегетативной и метаболической стабилизации с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19. Пособие для врачей*. СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада; 2020. Kondratyev AN, Alexandrovich YuA, Dryagina NV, et al. *Methodology for a two-component model of neurovegetative and metabolic stabilization with a complicated course of coronavirus infection COVID-19. A guide for doctors*. SPb.: Association of Anesthesiologists and Resuscitators of the North-West; 2020. (In Russ.).
23. Haskó G, Kuhel DG, Németh ZH, et al. Inosine Inhibits Inflammatory Cytokine Production by a Posttranscriptional Mechanism and Protects Against Endotoxin-Induced Shock *The Journal of Immunology*. 2000;164(2):1013-1019. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.2.1013>
24. Badawy AA, Immunotherapy of COVID-19 with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: starting with nicotinamide. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20202856. <https://doi.org/10.1042/BSR20202856>
25. Marashly ET, Bohlega SA. Riboflavin Has Neuroprotective Potential: Focus on Parkinson's Disease and Migraine. *Front Neurol*. 2017;8:333-340. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00333>
26. Оленская Т.Л. Инновационные методы реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах у пациентов после пневмонии COVID-19. *Медицинский Совет*. 2021;4:220-229. Olenkaya TL. Innovative methods of rehabilitation at the outpatient and home stages in patients after pneumonia COVID-19. *Medical Council*. 2021;4:220-229. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-220-229>
27. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012;4:69-73. Putilina MV. Combined neuroprotective therapy for cerebrovascular diseases. *Doctor*. 2012;4:69-73. (In Russ.).

Поступила 21.09.2021

Received 21.09.2021

Принята к печати 18.10.2021

Accepted 18.10.2021