

Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Соколик В.В., Фисенко А.В., Здесенко И.В.
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины»,
г. Харьков, Украина

Неврологические нарушения у пациентов, перенесших COVID-19: как лечить в условиях пандемии

Резюме. В статье представлен обзор данных мировой литературы по поражениям нервной системы у пациентов, перенесших COVID-19. Также приведены результаты собственного открытого сравнительного исследования эффективности комплексного применения Ксаврона, Тиворея и Ксилата у пациентов с неврологическими нарушениями в постковидном периоде. Было продемонстрировано положительное влияние вышеупомянутого комплекса препаратов на когнитивные функции, что выражалось в увеличении темпа психической деятельности, улучшении кратковременной и оперативной памяти, повышении устойчивости психических процессов и снижении уровней реактивной и личностной тревожности.

Ключевые слова: пандемия COVID-19; неврологические нарушения; лечение

Пандемия, вызванная COVID-19 - тема, которая сейчас находится в центре внимания мировой медицинской общественности [1-4]. Кроме респираторного синдрома, вирус COVID-19 вызывает повреждения сердечно-сосудистой системы, почек, суставов, нервной системы [5-16].

Первые данные о неврологических нарушениях на фоне COVID-19 появились уже в марте 2020 года. Китайские врачи Н. Mao, Н. Jin, М. Wang et al. в журнале JAMA Neurol опубликовали данные собственных исследований, свидетельствующие о том, что у 45,5% пациентов с COVID-19 наблюдаются неврологические нарушения в виде головокружения (у 19,3% больных), головных болей (у 17,1%), нарушения сознания (у 14,8%), гипогевзии (у 5,5%), гипосмии (у 5,1%), костно-мышечных расстройств (у 19,3%), мозговых инсультов (у 6,8%) [17].

В дальнейшем клинические наблюдения, проведенные в других странах мира, показали, что частота встречаемости неврологических нарушений составляет от 40 до 60% у больных COVID-19 [18-36]. Так, мультицентровые исследования, проведенные на севере Португалии с марта по июнь 2020 года, показало, что среди 1261 гос-

питализированного пациента с COVID-19 - 36,2% имели неврологические нарушения. У 13,4% была головная боль, у 10,1% - тревожные расстройства, у 9,7% - нарушения сознания. Острые повреждения центральной нервной системы наблюдались у 19,1% больных, что составило 217 случаев на 1000 госпитализированных в регионе [37].

Клиническая практика показала, что неврологические расстройства являются частыми у больных COVID-19 и повышают степень инвалидизации. О повреждении нервной системы сообщают врачи из всех стран мира. При этом неврологические расстройства развиваются со стороны как центральной, так и периферической и мышечной систем [6, 7, 10, 38]. Нарушение центральной нервной системы у больных COVID-19 проявляется в виде головокружения, головной боли, нарушений сознания, воспалительных заболеваний (менингоэнцефалиты, менингиты, энцефалиты, миелиты), демиелинизирующих заболеваний (рассеянный склероз, диссеминированный энцефаломиелит), острой некротической энцефалопатии, нейроде-

генеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), гипоксической энцефалопатии, цереброваскулярных заболеваний (ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, венозный тромбоз, преходящие ишемические атаки, хроническая ишемия мозга) [14, 39-45].

Поражение периферической нервной системы больных COVID-19 проявляется гипогевзией, гипосмией, мононейропатией, краниальной полинейропатией, синдромом Гийена - Барре, синдромом Миллера - Фишера, невралгиями [31, 46, 47].

Часто у больных COVID-19 наблюдаются поражения мышечной системы, а именно миалгии, миопатии, скелетно-мышечные боли [48, 49].

Каким же образом вирус попадает в нервную систему? До сих пор идет дискуссия относительно путей попадания вируса в центральную нервную систему. На сегодня есть доказательства, что вирус SARS-CoV-2 проникает в нервные клетки через рецепторы ACE2. Возможны и другие пути - за счет прямой инвазии вируса в нервную ткань, гипоксии, сепсиса, мультиорганного поражения, цитокинового шторма и тому подобное. Можно выделить 2 основных пути попадания вируса в центральную нервную систему - гематогенный и нейрогенный [50-54]. Попадая в центральную нервную систему, вирус может инфицировать астроциты, микроглию, активировать каскад нейровоспаления и нейродегенерацию за счет высвобождения цитокинов, фактора некроза опухоли (TNF) и других медиаторов воспаления [51]. Во многих случаях происходит диссеминация SARS-CoV-2 через обонятельные луковицы, а от них - к гипоталамуса. Попадание вируса в нервную систему приводит к развитию неврологических заболеваний или обострения уже существующих болезней [40, 54].

Острая необходимость в более глубоком понимании неврологических проблем, связанных с COVID-19 привела к созданию по инициативе Европейской академии неврологии (EAN) нейробанка данных COVID-19 (Neuro COVID) - базы данных, которая собирает клиническую информацию о неврологических симптомах, осложнениях и последствиях, связанных с заражением SARS-CoV-2, а также о влиянии COVID-19 на течение уже существующих неврологических заболеваний.

Динамические наблюдения за больными показали, что и после острого периода заболевания наблюдаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, почек и т.д., которые еще долго сохраняются у части больных, или появляются новые симптомы в течение нескольких месяцев. Так, были проанализированы течения заболеваний у 47 780 больных COVID-19 после выписки из стационаров. У трети пациентов через 140 дней наблюдались нарушения со стороны почек, сердечно-сосудистой системы, респираторные расстройства, сахарный диабет, неврологические расстройства. Такие нарушения чаще возникают у пожилых людей [55]. Врачи стали описывать это состояние как постковидный синдром, длительное COVID-19, подострый COVID-19, отдаленные эффекты COVID-19 [56].

В декабре 2020 года Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE) была предложена

классификация ковидных состояний: острый COVID-19 (симптомы, продолжаются до 4 недель) длительный симптоматический COVID-19 (симптомы, которые длятся от 4 до 12 недель) постковидный синдром (симптомы, продолжаются более 12 недель, они способны изменяться со временем, исчезать и снова появляться, затрагивая многие системы организма) [57].

Постковидный синдром внесен в Международный классификатор болезней (МКБ-10) в формулировке Post COVID-19 condition.

В это же время был предложен термин Post-COVID long hauler. Речь идет о любом человеке, у которого диагностирован коронавирус, вызвавший COVID-19, который не вернулся к своему уровню здоровья и функционирования через 12 недель после перенесенного заболевания. При этом наличие постковидного синдрома не всегда зависит от степени тяжести течения острого периода COVID-19.

Частыми проявлениями постковидного синдрома являются неврологические, психические нарушения, которые существенно влияют на качество жизни пациентов. В метаанализе S. Loper-Leon et al., который включал 15 исследований с привлечением 47970 пациентов, перенесших COVID-19, показано, что астения встречалась у 58% больных, снижение концентрации внимания - у 27%, нарушение памяти - у 16% [58].

Итальянские врачи провели анализ 402 пациентов (средний возраст 58 лет) через 1 месяц после стационарного лечения. У 56% больных был хотя бы 1 неврологический симптом. Часто у больных выявлялись психические нарушения. Так, депрессия была у 31% больных, нарушение сна - у 40%, тревога - у 42%, посттравматические расстройства - у 28% [59].

Исследования, проведенные через два месяца после лечения, показали, что только 13-15% пациентов были полностью бессимптомными. Около 30% пациентов имели 1 или 2 остаточных симптома. У 50% больных было 3 или более симптомов. В целом у 2/3 пациентов наблюдались неврологические нарушения [60,61].

Наиболее частыми симптомами после COVID-19 были утомляемость, нарушения памяти, внимания, ночного сна, эмоциональная нестабильность, одышка. К типичным симптомам постковидного синдрома также относятся боли в мышцах и суставах, стойкая потеря вкуса и обоняния [62].

Другие авторы сообщили, что наиболее частыми неврологическими расстройствами в постковидном периоде являются: аносмия / агевзия (у 59% в начале заболевания, у 28% - на 30-й, 23% - на 60-й день), одышка (у 36,7% - на 30-й день и у 30% - на 60-й день), астения (у 50% - на 30-й день, у 40% - на 60-й день). Наличие устойчивых симптомов на 60-й день чаще наблюдалась у лиц в возрасте от 40 до 60 лет, а тяжелое течение COVID-19 и одышка в начале заболевания были ассоциированы с наличием устойчивых симптомов на 30-й день [63].

Анализ проведенных исследований показал, что остаточная симптоматика во многом зависит от возраста пациента, продолжительности пребывания в больнице, тяжести течения и наличия одышки в начале заболевания [63].

Проведение позитронно-эмиссионной томографии у пациентов, перенесших коронавирус, у которых функциональные жалобы сохранялись через 3 недели после появления первых симптомов инфекции, продемонстрировали снижение метаболизма головного мозга в области обонятельной извилины, в зонах лимбического и паралимбического участков, в стволе мозга и мозжечка [62–64].

Итак, как показывает клиническая практика, нарушения нервной системы, которые развились во время COVID-19 не проходят бесследно, могут продолжаться неопределенно долгое время, что обусловлено структурными изменениями головного мозга, возникающими в результате вируса SARS-CoV-2.

Продолжают изучаться причины развития неврологических нарушений в постковидном периоде. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что у больных в постковидном периоде наблюдаются явления «тлеющего» системного воспаления (последствия системного гипериммунного ответа), эндотелиита (генерализованное воспалительное поражение сосудов), пульмонита (повреждение легких вследствие поражения сосудов и альвеолоцитов вирусом и цитокинами), контринсулярного эффекта дексаметазона (энергетический дефицит и астенизация) и др. [62–64].

В постковидном периоде развитие системного «тлеющего» воспаления возникает в результате повреждения цитокинами и свободными радикалами эндотелия сосудов при гипериммунной реакции (Varga et al., 2020); у пациентов после выздоровления концентрация цитокинов в сыворотке крови (интерлейкин (IL) -2, -4, -6, -17) была выше по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о продолжении воспалительного процесса после выздоровления (Hasichaolu et al., 2020).

Цитокины способны увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера, обеспечивая проникновение вируса в мозг [65].

Есть косвенные механизмы привлечения мозга, которые включают:

- нарушение регуляции цитокинов - доказано, что провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, связанные с развитием энцефалита на фоне цитокинового шторма;
- миграцию иммунных клеток с периферии по механизму «троянского коня», что вызывает воспаление в нервных клетках и вирус-индуцированную невропатию;
- аутоиммунную агрессию;
- гипоксическую травму из-за непосредственного влияния коронавируса на дыхательный и сердечно-сосудистый центры продолговатого мозга. Гипоксия головного мозга вызывает активацию анаэробного метаболизма, из-за чего и возникает отек мозга, снижается мозговой кровоток, повышается внутричерепное давление, развиваются неврологические и психиатрические симптомы;
- тромботическую микроангиопатию, что вызывает выработку антител против кардиолипина, повреждение мозга с участием антифосфолипидных антител [65].

Также коронавирус может вызвать тяжелые поражения мозга (инсульты, энцефалиты и т.д.) у пациентов, страдающих от неврологических расстройств, включая

паранойю и галлюцинации [66]. Наблюдаются и многочисленные поведенческие отклонения, свидетельствующие о поражении головного мозга [67], по аналогии с другими Коронавирусными болезнями (тяжелый острый респираторный синдром и ближневосточный респираторный синдром) ученые прогнозируют долгосрочные последствия воспаления головного мозга у некоторых больных [68]. Магнитно-резонансная томография выявила у ряда пациентов высокую степень поражения белого вещества головного мозга, однако вопрос, или это поражение вызывает собственно SARS-CoV-2, или гипоксия из-за повреждения сосудов, точно не изучен. Получено подтверждение, что SARS-CoV-2 может также провоцировать развитие энцефалопатии, менингита, острого диссеминированного энцефаломиелимита, судорожных припадков, нейромышечных расстройств, таких как синдром Гийена-Барре, полинейропатии, парезов, атаксии. Частыми неврологическими симптомами, сопровождающими COVID-19, также являются головокружение, головная боль, нарушение сознания [65].

Большое значение имеет развитие эндотелиита при COVID-19 - воспалительного повреждения сосудов, вызванного вирусным поражением эндотелия, гипериммунной реакции (повреждением эндотелия цитокинами и свободными радикалами). Эндотелиит, что сопровождается «тлеющим» воспалением, - одна из основных причин длительных постковидных осложнений [69, 70]. Известно, что дисфункция эндотелия играет существенную роль в процессах окислительного стресса и апоптоза. Результатом окислительного стресса и дисфункции эндотелия становится комплекс циркуляторных, метаболических и нейротрофических нарушений [69, 70].

На сегодня разработаны рекомендации по реабилитации пациентов в постковидном периоде, но в основном они касаются физической реабилитации, советов по изменению образа жизни, питания. Проводятся клинические исследования по изучению эффективности лекарственных препаратов в лечении неврологических нарушений у постковидных пациентов [21, 22, 71, 72]. Продолжается поиск новых лекарственных средств, которые влияют на функцию эндотелия и оказывают противовоспалительное действие. К таким препаратам можно отнести Ксаврон® (эдаравон) [73].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что Ксаврон® уменьшает системное фоновое воспаление, подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, нейтрализует агрессивные свободные радикалы, уменьшает активацию микроглии, астроцитов, защищает эндотелий от повреждения, активирует eNOS, подавляет функцию iNOS, nNOS; усиливает адгезионные контакты эндотелия [74].

Итак, Ксаврон® может уменьшать «тлеющее» системное воспаление, поражение церебрального эндотелия, накопление провоспалительных цитокинов - фоновое воспаление, нейротропность самого вируса SARS-CoV-2. А известно, что поражение эндотелия провоцирует нарушение коагуляционного гомеостаза, тромбоэмболии, нарушение метаболизма миокарда, развитие инфарктов, миокардита, инсультов [23, 75–77].

Есть данные относительно того, что эдаварон, если его своевременно применить, уменьшает поражения органов, клинические осложнения и смертность в случаях тяжелого течения COVID-19.

Несмотря на многолетний опыт применения эдаварона в неврологии в лечении бокового амиотрофического склероза, ишемического инсульта и накопленную за это время доказательную базу, подтверждающую его эффективность, интерес исследователей к изучению этого препарата не снижается. Учитывая патогенез постковидных нарушений новым этапом научных исследований может стать изучение эффективности эдаварона у больных, перенесших COVID-19.

Дополнительный эффект в лечении таких больных может предоставить и Тиворель®. Препарат способствует восстановлению работы сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде за счет L-аргинина и L-карнитина, которые входят в его состав. L-аргинин восстанавливает эндотелий, уменьшает спазм сосудов, предотвращает тромбозы. L-карнитин улучшает проводимость и метаболизм миокарда. Благодаря синергии L-аргинина и L-карнитина улучшается функция миокарда, повышается толерантность к физическим нагрузкам [78].

Для уменьшения проявлений астении, которая присутствует у большинства пациентов в постковидном периоде, целесообразным может быть добавление к вышеприведенным лекарственным средствам Ксилата. Ксилат® - независимый от инсулина источник энергии. Энергетическая ценность Ксилата равна энергетической ценности 5% раствора глюкозы. С 1 г ксилитола производится 837 кДж энергии. Он способствует нормализации водно-электролитного баланса.

Представляет интерес определение эффективности комплексного применения этих лекарственных средств в лечении постковидных пациентов.

Было проведено открытое сравнительное исследование эффективности комплексного применения Ксаврона, Тиворея и Ксилата у 30 пациентов с неврологическими нарушениями в постковидном периоде. Длительность терапии составила 14 дней. Ксаврон® назначали по 30 мг 1 р/д на 100 мл NaCl 0,9% в / в. Тиворель® использовали в дозе 100 мл 1 р/д в/в, Ксилат® - 5-6 мл/кг 1 р/д в/в. Группу сравнения составили 30 пациентов с неврологическими нарушениями в постковидном периоде, которые получали стандартное базовое лечение (витаминотерапия, антигипертензивная, гипогликемическая терапия, статины по показаниям, вазоактивные препараты).

Все пациенты завершили исследование при отсутствии побочных действий и изменений со стороны лабораторных показателей.

Наряду с медикаментозной терапией пациентам были даны рекомендации по режиму работы и отдыха, соблюдение режима сна, правильного питания, ограничения использования стимуляторов.

Исследование проводилось в отделении сосудистой патологии головного мозга и реабилитации ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины». Оно было выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 года и пересмотренной в октябре 2000г. (Эдинбург, Шотландия). Все пациенты дали добровольное письменное

информированное согласие на участие в исследовании.

Для определения эффективности лечения пациентам основной группы и группы сравнения проводились следующие исследования перед началом и после лечения:

- 1) оценка основных субъективных клинических проявлений;
- 2) исследование неврологического статуса;
- 3) оценка влияния лечения на психоэмоциональное состояние пациентов;
- 4) оценка влияния лечения на когнитивные функции и качество жизни;
- 5) оценка влияния лечения на уровень интерлейкина-6 и показатель фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Оценка основных субъективных клинических проявлений (головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение сна, утомляемость, забывчивость, снижение настроения и тревожность, эмоциональная лабильность) проводилась с использованием 5-балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 баллов - симптом отсутствует, 1 балл - легкие проявления, 2 балла - умеренно выражены, 3 балла - значительно выражены, 4 балла - резко выражены.

Исследование неврологического статуса включало оценку двигательных, вестибуломожечковых, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных, вегетативных нарушений по 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 баллов - симптом отсутствует, 1 балл - легкие проявления, 2 балла - умеренно выражены, 3 балла - значительно выражены, 4 балла - резко выражены.

Проявления астении оценивали с помощью опросника на утомляемость - MFI-20, который позволяет количественно оценить субъективные ощущения астении, а также степень общей усталости, физической и умственной усталости, редуции, мотивации и активности [79].

Психоэмоциональное состояние оценивали с помощью шкалы Спилбергер -Ханина и шкалы Гамильтона (HADS) [80].

Для исследования когнитивных функций использовали Монреальскую шкалу когнитивных функций (Моса) [81].

Качество жизни оценивали с помощью опросников SF-36 и EQ-5D [82].

С целью проведения дифференциальной диагностики всем пациентам до начала лечения выполнялись компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование сосудов.

Концентрации интерлейкина-6 и фактора роста эндотелия сосудов определяли иммуноферментным методом с помощью соответствующих наборов реагентов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» и «VEGF-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», РФ) и выражали в пикограмме на миллилитр (пг/мл). Забор крови для получения сыворотки осуществляли перед началом лечения и через 14 дней лечения. Аликвоты сыворотки крови замораживали при - 80 °С и хранили до измерения.

Полученные результаты обрабатывали статистически, средние значения и стандартные отклонения вычисляли.

Статистический анализ различий проводили с использованием t-теста Стьюдента при выяснении нормальности распределения данных в выборке. Значение $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты исследования

Пациенты основной группы и группы сравнения до начала лечения были сопоставлены по основным клиническим признакам (табл. 1).

Больные перенесли COVID-19 за 3-4 месяца до начала исследования. Тяжелое течение заболевания было у 5 пациентов основной группы и 4 лиц группы сравнения. У основ-

ного количества больных течение острого периода COVID-19 было средней и легкой степени тяжести. Почти треть пациентов до заражения жаловались на головную боль, головокружение, нестабильность артериального давления. Но после перенесенного COVID-19 эти жалобы усилились и появились новые симптомы.

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных больных до начала лечения

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
Возраст, годы	56,8 ± 6,2	57,1 ± 5,7
Мужчины, n (%)	14 (47)	13 (43,3)
Женщины, n (%)	16 (53)	17 (56,7)
Артериальное давление, мм рт.ст.: - систолическое - диастолическое	133,17 ± 4,50 89,67 ± 2,59	136,33 ± 5,62 92,10 ± 3,32

Таблица 2. Динамика субъективных симптомов во время лечения

Субъективные симптомы	Основная группа (n = 30)				Группа сравнения (n = 30)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Головная боль	20	66,7	12	40,0	19	63,3	16	53,3
Нарушение ночного сна	25	83,3	17	56,7	26	86,7	20	66,7
Снижение памяти, внимания	27	90,0	14	46,7	28	93,3	24	80,0
Общая слабость, быстрая утомляемость	28	93,3	19	63,3	28	93,3	22	73,3
Раздражительность, снижение настроения	23	76,7	18	60,0	22	73,3	19	63,3
Головокружение	13	43,3	8	26,7	11	36,7	9	30,0

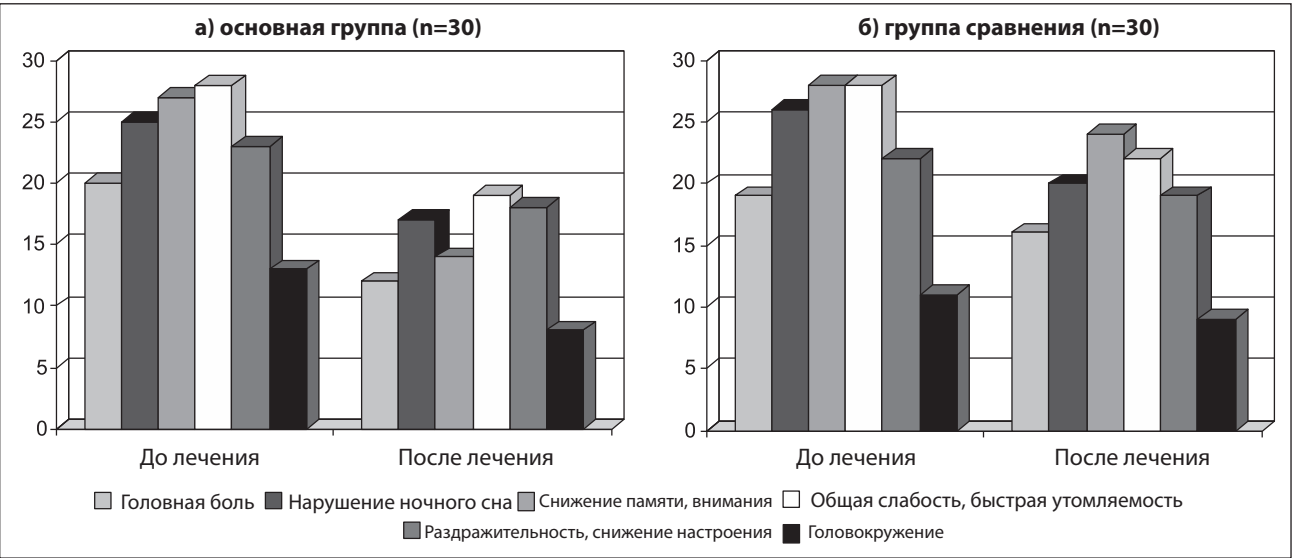


Рисунок 1. Динамика субъективных симптомов в основной (а) и контрольной (б) группах при лечении

Наиболее частыми жалобами у обследованных пациентов были: общая слабость, быстрая и значительная утомляемость, снижение внимания, памяти, одышка, нарушение ночного сна, головная боль, головокружение, тревога, эмоциональная нестабильность. Жалобы появились в течение 2-8 недель после острого периода заболевания.

Динамика субъективных нарушений представлена в табл. 2 и на рис. 1.

Таблица 3. Оценка выраженности астении (MFI-20) до и после лечения

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
До лечения	49,38 ± 1,66 #	45,57 ± 1,66
После лечения	30,73 ± 1,13*,#	39,67 ± 1,47*

Примечания (здесь и на рис. 2): - достоверная разница (p <0,05) с показателями до начала лечения; # - достоверная разница (p <0,05) с показателями группы сравнения.

Таблица 4. Динамика показателей общего балла по шкале Спилбергера - Ханина до и после лечения

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
Реактивная тревожность		
До лечения	34,0 (7,0; 92,0)#	32,0 (6,5; 90,0)
После лечения	30,0 (10,0; 76,0)*	31,0 (10,0; 72,0)*
Личностная тревожность		
До лечения	49,0 (35,0; 58,0)#	52,0 (47,0; 57,0)
После лечения	44,5 (0; 61,0)*	49,0 (40,0; 51,0)*

Примечания (здесь и на рис. 3): - достоверная разница (p <0,05) с показателями до начала лечения; # - достоверная разница (p <0,05) с показателями группы сравнения.

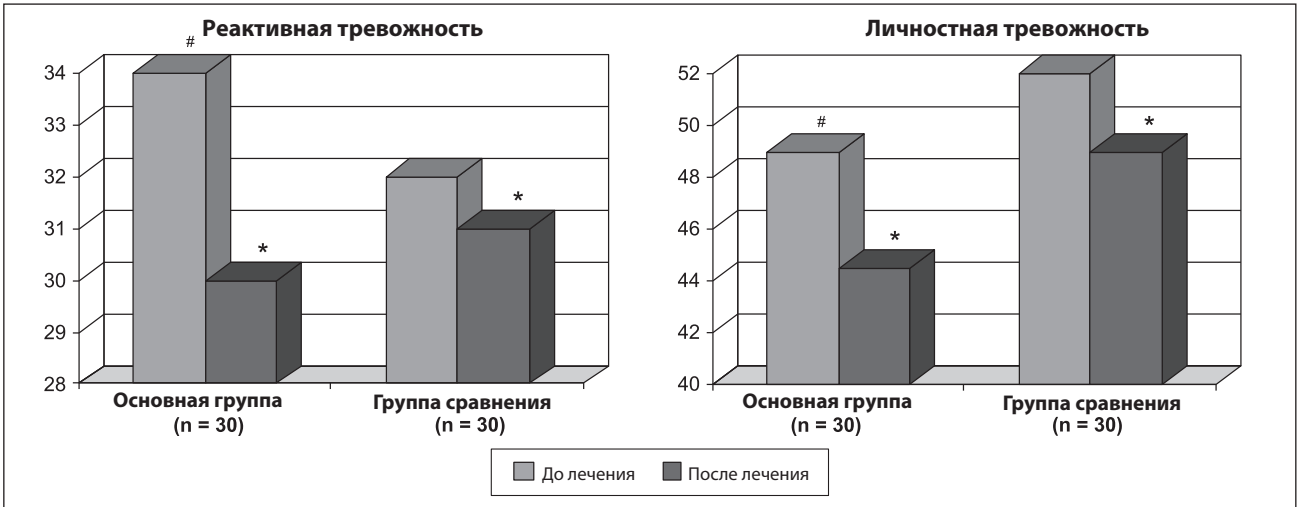


Рисунок 3. Динамика показателей общего балла по шкале Спилбергера - Ханина до и после лечения

Положительная клиническая эффективность лечения была отмечена в обеих группах больных, но в основной группе она была значительно больше выражена. Пациенты отметили, что у них уменьшились утомляемость, головная боль, головокружение, тревога, значительно улучшился ночной сон.

Представляло интерес определить не только частоту встречаемости жалоб больных, но и оценить степень их выраженности после проведенного лечения.

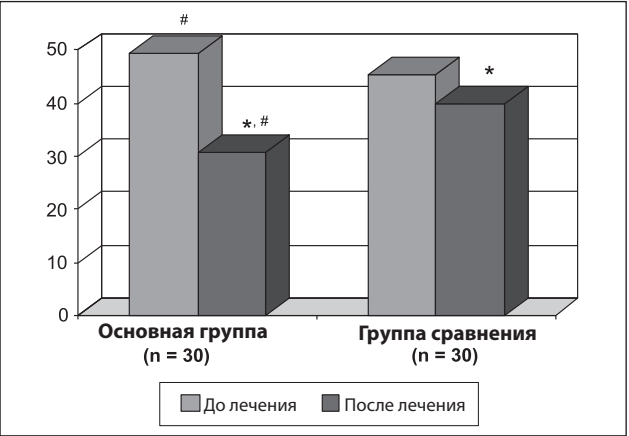


Рисунок 2. Динамика выраженности астении до и после лечения

После завершения лечения у большинства пациентов основной группы степень выраженности жалоб снизился с 4 до 1-2 баллов, у части пациентов отмечалась полная редукция субъективных проявлений заболевания.

При неврологическом осмотре у больных как основной группы, так и группы сравнения наблюдалась рассеянная микро очаговая симптоматика. Можно было выделить ос-

новные синдромы - цефалгический, астенический, вегетосудистой дистонии, тревожный, когнитивных нарушений. На момент включения у большинства пациентов имела место выраженная вегетативная лабильность, преобладали возбуждающие вегетативные реакции. Следует отметить, что после лечения в основной группе частота встречаемости и степень выраженности основных синдромов уменьшились

Таблица 5. Динамика депрессивного синдрома по шкале Гамильтона до и после лечения

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
До лечения	11,23 ± 0,52	11,81 ± 0,57
После лечения	8,40 ± 0,32*,#	10,76 ± 0,59*

Примечания (здесь и на рис. 4): - достоверная разница ($p < 0,05$) с показателями до начала лечения;
- достоверная разница ($p < 0,05$) с показателями группы сравнения.

Таблица 6. Динамика когнитивных функций по шкале Моса до и после лечения (общий балл)

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
До лечения	25,8 ± 0,3	25,1 ± 0,1
После лечения	27,3 ± 0,1	26,7 ± 0,1

Таблица 7. Оценка качества жизни EQ-5D до и после лечения

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
До лечения	70,83 ± 2,87	69,76 ± 2,33
После лечения	86,27 ± 2,16**	79,52 ± 1,65*

Примечания (здесь и на рис. 6): - достоверная разница ($p < 0,05$) с показателями до начала лечения;
- достоверная разница ($p < 0,05$) с показателями группы сравнения.

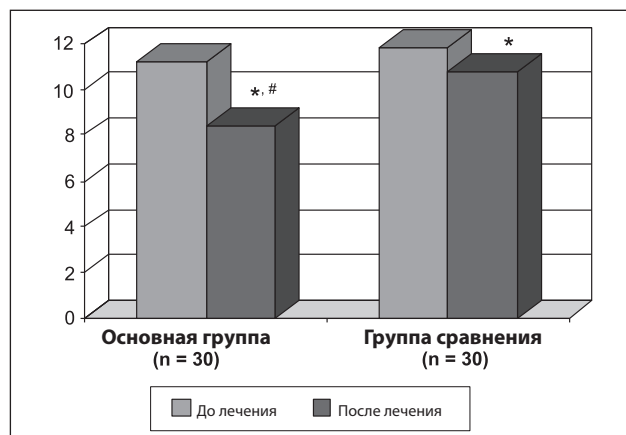


Рисунок 4. Динамика депрессивного синдрома по шкале Гамильтона до и после лечения

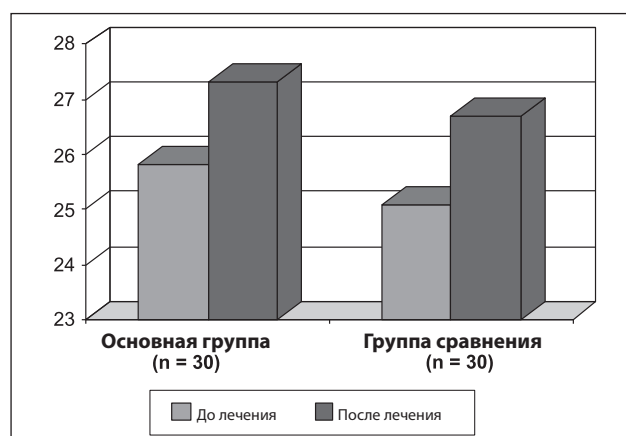


Рисунок 5. Динамика когнитивных функций по шкале Моса до и после лечения (общий балл)

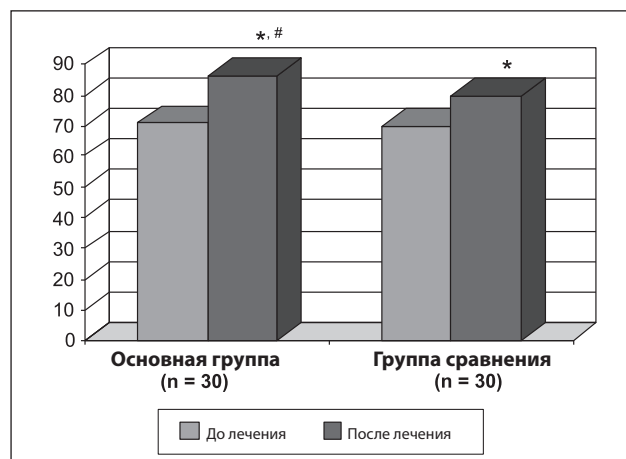


Рисунок 6. Оценка качества жизни EQ-5D до и после лечения

в целом на 40%, в группе сравнения - на 20%. Наибольшее влияние лечения в основной группе наблюдалось по астеническому, цефалгическому синдромам, когнитивной дисфункции. Отмечалось уменьшение вегетативных нарушений, улучшение координации.

Наиболее частым среди неврологических синдромов у обследованных больных была астения. Для оценки ее выраженности использовали шкалу MFI-20 (табл. 3).

Проведенное лечение уменьшило проявления выраженности астении, значительно больше у больных основной группы.

У большинства пациентов имелись признаки тревожно-гипервентильного расстройства. С помощью шкалы Спилбергера - Ханина определяли уровень реактивной и личностной тревожности. До лечения у больных обеих групп было выявлено умеренный уровень реактивной и высокий уровень личностной тревожности.

Как видно из табл. 4, рис. 3, в обеих группах наблюдалось снижение уровня тревожности, но более значительно - в основной группе. В процессе лечения у обследованных больных нормализовалось эмоциональное состояние, уменьшился уровень реактивной и личностной тревожности.

Клинические признаки депрессивного синдрома были у трети обследованных пациентов, о чем свидетельствуют показатели по шкале Гамильтона (табл. 5, рис. 4).

После лечения выраженность депрессивного синдрома уменьшилась у всех пациентов, но больше - в основной группе.

Большинство обследованных больных жаловались на нарушение памяти, внимания. Для их объективизации мы использовали Монреальскую шкалу. Наши исследования показали, что больше всего у обследованных пациентов пострадали внимание и исполнительные функции. Особенно изменения касались внимания, скорости обработки информации,

Таблица 8. Динамика показателей качества жизни по шкале SF-36

Показатели	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Физическое благополучие	6,1 ± 1,3	7,9 ± 0,6	6,2 ± 2,1	7,9 ± 0,4
Психологическое, эмоциональное благополучие	7,0 ± 0,7	8,1 ± 1,1	7,1 ± 1,1	7,7 ± 0,9
Самообслуживания и независимость в действиях	8,2 ± 1,2	8,4 ± 0,5	8,1 ± 1,1	8,2 ± 0,4
Работоспособность	5,9 ± 0,4	7,2 ± 0,6	5,8 ± 0,3	6,8 ± 0,4
Межличностное взаимодействие	7,7 ± 0,6	8,3 ± 0,8	7,6 ± 1,1	7,9 ± 0,5
Социоэмоциональная поддержка	7,9 ± 1,2	8,5 ± 1,0	7,9 ± 0,7	8,0 ± 1,0
Общественная и служебная поддержка	6,8 ± 1,2	7,4 ± 0,8	6,9 ± 1,3	7,2 ± 0,8
Личная реализация	7,8 ± 1,1	8,4 ± 0,5	7,7 ± 1,3	8,2 ± 0,4
Духовная реализация	8,0 ± 1,4	8,5 ± 0,6	8,1 ± 0,9	8,3 ± 0,4
Общее восприятие качества жизни	7,2 ± 1,3	8,5 ± 0,4	7,3 ± 1,5	8,0 ± 0,6

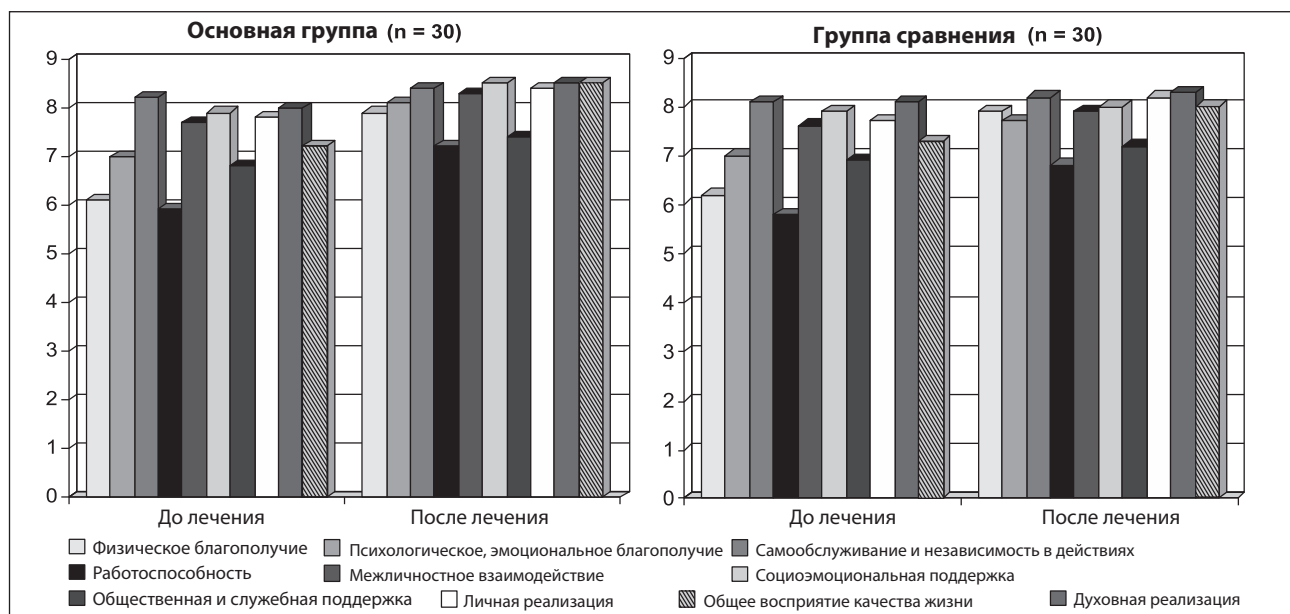


Рисунок 7. Динамика показателей качества жизни по шкале SF-36

Таблица 9. Динамика С-реактивного белка до и после лечения (общее значение), мг/л (норма от 0 до 6)

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
До лечения	5,4 ± 0,3	5,6 ± 0,1
После лечения	4,2 ± 0,1*	5,5 ± 0,3

Примечание (здесь и в рис. 8): * - разница вероятна (p<0,05).

кратковременной рабочей памяти. При этом нарушение внимания не было существенно связано с тяжестью острого периода COVID-19, а больше зависело от возраста пациентов. Результат оценки значений по шкале МоСА в основной группе и группе сравнения до начала лечения свидетельствует о мягких и умеренных нарушениях. В основной группе на фоне лечения выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций.

К концу курса лечения было установлено статистически значимое улучшение состояния когнитивных функций: увеличение темпа психической деятельности, повышение показателей кратковременной и оперативной памяти (табл. 6, рис. 5).

Представляла интерес оценка качества жизни у обследованных больных до и после лечения с помощью шкал EQ-5D и SF-36 (табл. 7, 8, рис. 6, 7).

Для оценки качества жизни пациентов применялась анкета-опросник SF-36 до и после лечения. Выявлено, что после лечения показатели качества жизни пациентов повышаются в психической и физической сферах (табл. 8, рис. 7). Динамика показателей качества жизни во время лечения показала повышение уровня психического и физического здоровья.

Исследование С-реактивного белка сыворотки крови

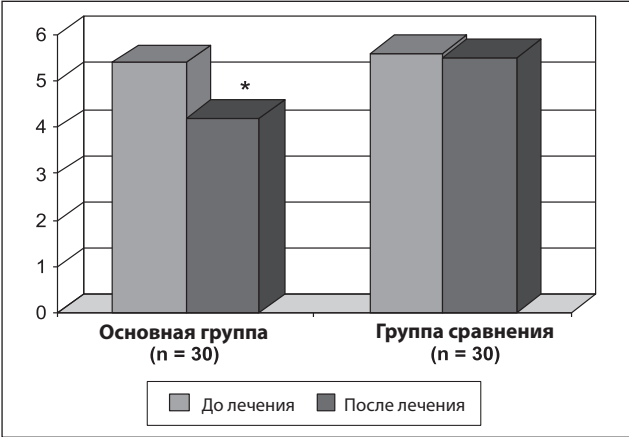


Рисунок 8. Динамика С-реактивного белка до и после лечения (общее значение), мг/л (норма от 0 до 6)

показало, что у пациентов основной группы и группы сравнения этот показатель был в пределах нормы (табл. 9, рис. 8). После лечения он снизился в основной группе на 1,2 мг/л, что свидетельствовало о противовоспалительной комбинированной терапии.

При сравнении концентраций IL-6 в сыворотке крови в абсолютных единицах (пг/мл) в исследованных группах до и после соответствующей терапии (рис. 9) было отмечено, что изменения средних значений IL-6 наблюдаются у пациентов основной группы, то есть можно предположить, что предложенная нами схема лечения влияет на процессы воспаления. Необходимо заметить, что вероятные изменения средних значений показателя фактора роста эндотелия сосудов наблюдаются у пациентов основной группы после лечения (рис. 9).

Представляло интерес определить характер изменений IL-6 и VEGF у пациентов с разной степенью тяжести острого периода COVID-19 (рис. 10). Тяжелые больные имели достоверно большие значения IL-6 и VEGF перед лечением по сравнению с пациентами средней тяжести. При этом у больных основной группы, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, показатели IL-6 и VEGF были выше по сравнению с пациентами, у которых течение острого периода был средней тяжести.

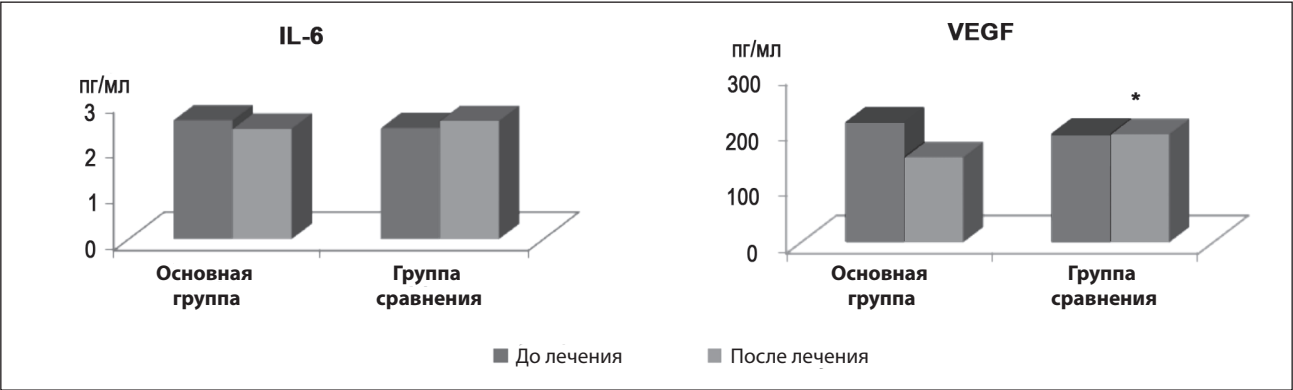


Рисунок 9. Показатели уровня IL-6 и VEGF у пациентов основной группы и группы сравнения
Примечание: * - p <0,05 при сравнении показателей до и после лечения.

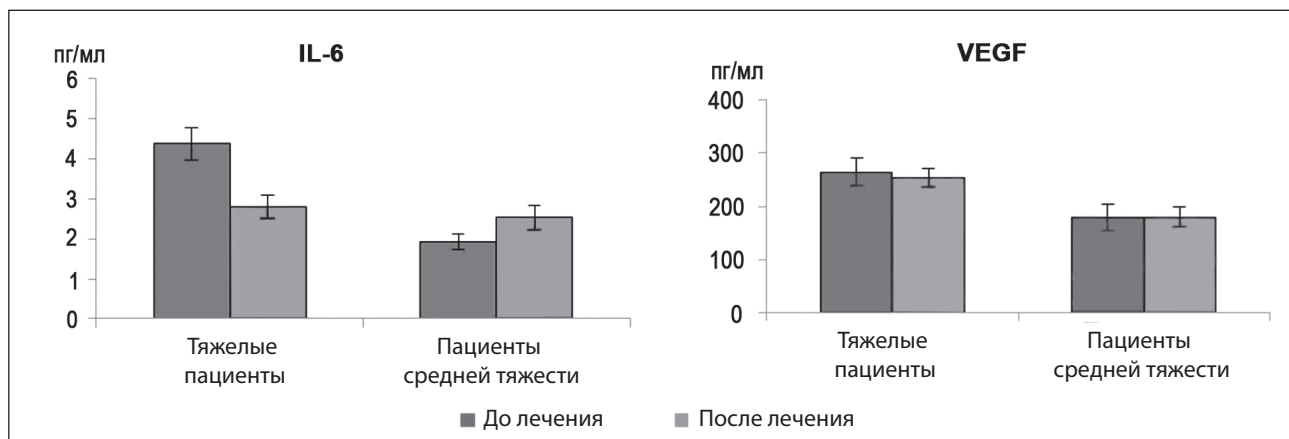


Рисунок 10. Влияние лечения на уровень IL-6 и VEGF в зависимости от тяжести острого периода у пациентов основной группы

Примечания: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после эксклюзивной терапии;

** - $p < 0,05$ при сравнении показателей тяжелых пациентов и средней тяжести.

Такие особенности, возможно, обусловлены большей выраженностью противовоспалительного эффекта Ксаврона, Ксилата и Тиворееля именно у пациентов с тяжелым течением острого периода COVID-19, учитывая большее влияние именно на провоспалительный цитокин IL-6.

Итак, проведенное нами исследование показало, что последствия перенесенного COVID-19 в виде астенического, цефалгического синдромов, когнитивных, психоэмоциональных нарушений еще долго сохраняются у пациентов после острого периода заболевания. Такие нарушения необходимо как можно скорее выявлять и корректировать. Включение в лечение таких пациентов препаратов Ксаврон, Тивореель, Ксилат позволяет уменьшить проявление заболевания. Клиническая эффективность подтверждается данными иммуноферментного анализа, свидетельствующими о положительном влиянии предложенного комплекса на процессы воспаления и эндотелиальную дисфункцию.

Выводы

1. Комплексное применение препаратов (Ксаврон, Тивореель, Ксилат) оказывало положительное терапевтическое влияние на основные клинические проявления у пациентов с постковидным синдромом.
2. Предлагаемый комплекс лечения влиял на когнитивные функции, что выражалось в увеличении темпа психической деятельности, улучшении кратковременной и оперативной памяти, повышении устойчивости психических процессов. Лечение по такой схеме приводит к понижению уровня реактивной и личностной тревожности.
3. Показатели качества жизни пациентов при лечении препаратами увеличиваются за счет физического и психического компонентов.
4. У постковидных пациентов с неврологическими осложнениями сывороточные уровни провоспалительных маркерных цитокинов IL-6 и VEGF были повышенными. Добавление к базовой терапии Ксаврона, Ксилата и Тиворееля обусловило снижение уровней IL-6 и VEGF, что дает возможность предположить противовоспалительное влияние предложенной нами схемы лечения.

5. Эффективность и безопасность препаратов Ксаврон, Тивореель, Ксилат определяет перспективу их назначения для лечения пациентов с неврологическими постковидными нарушениями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Niu J., Shen L., Huang B. et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. *Antiviral. Res.* 2020. 173. 104646.
2. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020. 191. 9-14.
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020. 181(2). 271-280.e8.
4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020. 109. 102433.
6. Filatov A., Sharma P., Hindi F. et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020. 12(3). e7352.
7. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav. Immun.* 2020. S0889-1591(20)30465-7.
8. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 55-58.
9. Duong L., Xu P., Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 33.
10. Zhao K., Huang J., Dai D. et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv.* 2020.

11. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
12. Padroni M., Mastrangelo V., Asioli G.M. et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *J. Neurol.* 2020. 1-3.
13. Virani A., Rabold E., Hanson T. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *IDCases.* 2020. 20. e00771.
14. Camdessanche J.P., Morel J., Pozzetto B. et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev. Neurol. (Paris).* 2020. 176(6). 516-518.
15. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J. Clin Neurosci.* 2020. 76. 233-235.
16. Nguyen-Huynh M.N., Tang X.N., Vinson D.R. et al. Acute Stroke Presentation, Care, and Outcomes in Community Hospitals in Northern California During the COVID-19 Pandemic. *Stroke (IF 7.190).* Pub Date: 2020-08-07. DOI: 10.1161/strokeaha.120.031099.
17. Li Y. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electron. J.* 2020.
18. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
19. Міщенко Т.С., Міщенко В.М. Неврологічні ускладнення у пацієнтів з COVID-19. Міжнародний науково-практичний журнал «Психіатрія, неврологія та медична психологія» ХНУ ім. В.Н. Каразіна. 2021. № 16. С. 23-33.
20. Espinosa P.S., Rizvi Z., Sharma P., Hindi F., Filatov A. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy, MRI Brain and Cerebrospinal Fluid Findings: Case 2. *Cureus.* 2020. 12. e7930.
21. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20. 363-74. doi:10.1038/s41577-020-0311-8 pmid: 32346093. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187672/>
22. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med.* 2020. 54. 949-959.
23. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clinical and Experimental Research.* <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>.
24. Reznik S.E. et al. Edaravone: A potential treatment for the COVID-19-induced induced inflammatory syndrome? *Pharmacol. Res.* 2020 Jun 30. 160. 105055.
25. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed at <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
26. Chu H., Chan J.F., Yuen T.T. et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe.* 2020. 1(1). 14-23.
27. Hashimoto S., Sanui M., Egi M. et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J. Intensive Care.* 2017. 5. 50.
28. Saito Y., Fujii Y., Yashiro M. et al. Inhibitory Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Cytokine-induced Hyperpermeability of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells: A Comparison with Dexamethasone and Nitric Oxide Synthase Inhibitor. *Acta Med. Okayama.* 2015. 69(5). 279-290.
29. Kanjanaumporn J., Aumjaturapat S., Snidvongs K., Seresirikachorn K., Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. 38. 69-77.
30. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020. 370. 856-860.
31. Adamczyk-Sowa M., Niedziela N., Kubicka-Baczyk K., Wierzbicki K., Jaroszewicz J., Sowa P. Neurological symptoms as a clinical manifestation of COVID-19: Implications for internists. *Polish Arch. Intern. Med.* 2020.
32. Alquisiras-Burgos I., Peralta-Arrieta I., Alonso-Palmares L.A. et al. Neurological Complications Associated with the Blood-Brain Barrier Damage Induced by the Inflammatory Response During SARS-CoV-2 Infection. *Mol. Neurobiol.* 2021. 58. 520-535. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02134-7>.
33. Al-Sarraj S., Troakes C., Hanley B., Osborn M., Richardson M.P., Hotopf M., Bullmore E., Everall I.P. Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2021 Feb. 47(1). 3-16. doi: 10.1111/nan.12667. Epub 2020 Oct 20. PMID: 32935873.
34. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020. 201187.
35. Дзяк Л.А., Цукаленко О.С., Чеха К.В., Сук В.М. Сучасні аспекти нейрогенезу й неврологічних проявів COVID-19. Міжнародний неврологічний журнал. 2021. Т. 17. № 2. С. 6. DOI: <https://doi.org/10.22141/22240713.17.2.2021.229887>.
36. Зозуля І.С., Мардзвік В.М., Мардзвік М.В. Судинні неврологічні ускладнення в пацієнтів з COVID-19. Український медичний часопис. 2021. II/IV. 2(142). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.142.204731.
37. Копчак О.О. Особливості когнітивних порушень при COVID-19. Міжнародний неврологічний журнал. 2021. Т. 17. № 3. С. 12. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.3.2021.231569>.
38. Oliveira V. et al. Neuro-COVID frequency and short-term outcome in the northern Portuguese population. *European Journal of Neurology.* <https://doi.org/10.1111/ene.14874>.
39. Fartushna O.Ye., Palahuta H.V., Yevtushenko S.K. Neurological and neuropsychiatric manifestations and complications of SARS-CoV-2 infection: a narrative review and a case presentation in a previously healthy young white adult. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2021. Т. 17. № 1. С. 36. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.1.2021.226914>.
40. Panariello F., Cellini L., Speciani M., De Ronchi D., Atti A.R. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. *Front Psychiatry.* 2020. 11. 582345. Published 2020 Nov 16. doi: 10.3389/fpsy.2020.582345.
41. Zhou L., Zhang M., Wang J. et al. Sars-CoV-2: Underestimated damage to nervous system [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020. 101642.

42. Pilotto A., Odolini S., Masciocchi S. et al. Steroidresponsive encephalitis in coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 17]. *Ann. Neurol.* 2020. 10.1002/ana.25783.
43. Lin Y.Y., Lee K.Y., Ro L.S., Lo Y.S., Huang C.C., Chang K.H. Clinical and cytokine profile of adult acute necrotizing encephalopathy. *Biomed J.* 2019. 42(3). 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.01.008>.
44. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020. 191. 145-7.
45. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19. A systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2020. 413. 116832.
46. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Group ftGAC-P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. 324(6). 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
47. Armocida D., Pesce A., Raponi I., Pugliese F., Valentini V., Santoro A., Berra L.V. Anosmia in COVID-19: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 through the nasolary epithelium and a possible spreading way to the central nervous system — A purpose to study. *Neurosurgery.* 2020. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa204>.
48. Mahalaxmi I., Kaavya J., Mohana Devi S., Balachandrar V. COVID-19 and olfactory dysfunction: A possible associative approach towards neurodegenerative diseases. *J. Cell. Physiol.* 2021. 236. 763-770. <https://doi.org/10.1002/jcp.29937>.
49. Parry A.H., Wani A.H., Yaseen M. Neurological Dysfunction in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Acad. Radiol.* 2020. 27. 1329-1330.
50. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395. 497-506.
51. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(23). 2268-2270.
52. Трищинська М.А., Кононов О.Є., Бельська І.В. Патогенетично обґрунтована профілактика цереброваскулярних захворювань у хворих із коронавірусною інфекцією. Міжнародний неврологічний журнал. 2020. Т. 16. № 7. С. 23-31.
53. Лунева И.Е., Полищук Р.В., Чернобаева Л.С., Бормин А.А., Антипаят Н.А., Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А. Острый некротический энцефалит, ассоциированный с вирусом гриппа, у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. 120(4). 101-105. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121100>.
54. Wang X.L., Iwanami J., Min L.J., Tsukuda K., Nakaoka H., Bai H.Y., Shan B.S., Kan-No H., Kukida M., Chisaka T., Yamauchi T., Higaki A., Mogi M., Horiuchi M. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. *NPJ Aging Mech. Dis.* 2016. 2. 16024. <https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.24>.
55. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Hummerstone B., Diamond I. et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021. 372. n693. doi: 10.1136/bmj.n693
56. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *Br. Med. J.* 2020. 370. m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
57. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published date: 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management>.
58. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
59. Sharma M., Lioutas V.-A., Madsen T., Clark J., O'Sullivan J., Elkind M.S.V., Willey J.Z., Marshall R.S., Selim M.H., Greer D., Tirschwell D.L., Burton T., Boehme A. Decline in stroke alerts and hospitalisations during the COVID-19 pandemic. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Dec. 5(4). 403-405. Article in English | MEDLINE | ID: covidwho-1318203.
60. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>.
61. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaiguen A., Beaufile E., Bourbao-Tournois C., Laribi S. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
62. Spinato G., Fabbris C., Polesel J. et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020. 323(20). 2089-2090.
63. Noor-Ul-Huda M., Ain S., Salman Y. The Effects of COVID-19 on Hypothalamus: Is it Another Face of SARS-CoV-2 That May Potentially Control the Level of COVID-19 Severity? DOI: 10.13140/RG.2.2.24482.25289.
64. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
65. Голубовська О.А. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021. № 3(496).
66. Paterson R.W., Brown R.L., Manji H., Zandi M.S. Contributed equally to this work. *Brain.* 2020. Vol. 143. Issue 10. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>.
67. Weir K. COVID-19 attacks the brain. *Monitor on Psychology.* 2020. Vol. 51. № 8. P. 20.
68. Branca M. Early details of brain damage in COVID-19 patients. *The Harvard Gazette.* November 18, 2020.
69. Baird G.S., Montine T.J. Multiplex immunoassay analysis of cytokines in idiopathic inflammatory myopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. 132(2). 232-238.
70. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020. 395(2). 1417-1418.
71. Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014 Dec 19. 194. 145-58.
72. Najjar S., Najjar A., Chong D.J. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of Neuroinflammation.* 2020. 17. 231.
73. Zhang W., Zhao Y., Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology.* 2020. 214. 108393.
74. Yang Y. Edaravone Alleviated Propofol-Induced Neurotoxicity in Developing Hippocampus by mBDNF/TrkB/PI3K Pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021. 15. 1409-1422.
75. Негрич Т.І. Застосування препаратів едаравону, цитиколіну й електролітів та L-аргініну в пацієнтів із гострим пору-

шенням мозкового кровообігу. *НейроNEWS*. 2020. 9(120). 12-19.

76. Watanabe K. et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018 Jan. 62(1). 20-38

77. Zhong H. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19- lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020 Jun. 157. 104872.

78. Загайко А.Л., Брюханова Т.О., Шинкарьов А.А., Мельник Н.В. Метаболічні ефекти карнітину, роль у розвитку патологій та перспективи клінічного застосування (огляд). *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 6.

79. Smeis E.M., Garssen B.J., Bonke B., DeHaes J.C. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*. 1995. 39. 315-325.

80. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: ЛНИИФК, 1976.

81. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. 53(4). 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.

82. Brazier J., Roberts J., Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J. Health Econ.* 2002. 21(2). 271-292. [https://doi.org/10.1016/s0167-6296\(01\)00130-8](https://doi.org/10.1016/s0167-6296(01)00130-8).

Отримано/Received 16.08.2021

Рецензовано/Revised 02.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.09.2021 ■

Information about authors.

T.S. Mishchenko, MD, PhD, Professor, Head of Department of neurology, psychiatry, narcology and medical psychology, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mishchenko11@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4086-890X>

V.M. Mishchenko, MD, PhD, Head of Department of brain vascular pathology and rehabilitation, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0429-8572>

V.V. Sokolik, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

A.V. Fisenko, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

I.V. Zdesenko, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

T.S. Mishchenko, V.M. Mishchenko V.V. Sokolik, A.V. Fisenko, I.V. Zdesenko

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Neurological disorders in patients who had COVID-19: how to treat during a pandemic

Abstract. The article provides an overview of the world literature data on lesions of the nervous system in patients who had COVID-19. The results of our own open comparative study on the effectiveness of combined use of Xavron, Tivor-L and Xylat in patients with neurological disorders in the post-COVID period are also presented. The positive effect of the above combination of drugs

on cognitive functions was demonstrated, which manifested itself in increasing the rate of mental activity, improving short-term and operative memory, increasing the stability of mental processes and reducing the levels of reactive and personal anxiety.

Keywords: COVID-19 pandemic; neurological disorders; treatment