

# Нейроцитин®

подвійна модуляція передачі  
нервового імпульсу

НАПРЯМОК  
РОЗПОВСЮДЖЕННЯ  
ІМПУЛЬСУ



## Електроліти

- підвищують провідність імпульсу вздовж нервового волокна<sup>1</sup>
- створюють умови для виникнення мембранного потенціалу і м'язових скорочень<sup>1</sup>

## Синтез ацетилхоліну

- покращення синаптичної передачі
- цитиколін — донор холіну.



## Нейроцитин — покращення когнітивних, сенситивних, моторних функцій ЦНС

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОЦИТИН® СКЛАД. 1 мл розчину містить: цитиколін натрію (у перерахунку на цитиколін) — 10 мг, натрію хлорид — 6 мг, калію хлорид — 0,4 мг, кальцію хлорид дигідрат — 0,27 мг, натрію лактат — 3,2 мг. Теоретична осмолярність — 288,3 мОсмоль. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Розчин для внутрішньовенного застосування. Електроліти в комбінації з іншими засобами. Код АТС B05B B04. ФАРМАКОДИНАМІКА. Нейроцитин — сольовий розчин із збалансованим вмістом електролітів та цитиколіну. Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейрона, що сприяє покращенню функції мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нервових рецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабряжувальні властивості, тому зменшує набряк мозку. Цитиколін поліпшує холінергічну передачу. Препарат поповнює дефіцит об'єму циркулюючої крові. Лактат, який входить до складу препарату, внаслідок метаболічних процесів перетворюється на аніони бікарбонату, що слабо змінює реакцію крові у лужний бік. ПОКАЗАННЯ. Гостра фаза порушень мозкового кровообігу, ускладнення і наслідки порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її наслідки. Неврологічні розлади (конгнітивні, сенситивні, мінорні), судинні, церебрально-патологія дегенеративного та судинного походження. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до компонентів препарату, підвищений тонус парасимпатичної нервової системи, гіперальємія, гіпернатріємія, гіперкальціємія, гіперхлоремія, алкалоз, лактоацидоз, тяжка затримка сечовипускання, декомпенсована серцева недостатність, опіорія, анорія, печінкова недостатність (через збільшення утворення гідрокортизону з лактату), гостра ниркова недостатність, гіперкальціємія, позитивна лінійна дерація, набряк легень, набряк мозку. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Для внутрішньовенного введення. Рекомендована доза для дорослих становить від 50 мл до 200 мл на добу у формі крапельного внутрішньовенного вливання (40–80 крапель на хвилину). КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. РП МОЗ України ЦЛН 4906/01/01 № 104 від 30.11.2020 р. № 2759. Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. В.Куклін. Лекція з базових проблем фізіології обміну катіону натрію в організмі людини.



# Судинні неврологічні ускладнення у пацієнтів з COVID-19

І.С. Зоуля<sup>1</sup>, В.М. Мардзвік<sup>2</sup>, М.В. Мардзвік<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

<sup>2</sup>Комунальне підприємство «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради, Хмельницький, Україна

<sup>3</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Хмельницький обласний госпіталь ветеранів війни» Хмельницької обласної ради, Хмельницький, Україна

**Анотація.** У статті розглянуто сучасні погляди на розвиток та перебіг коронавірусної інфекції COVID-19. Особливу увагу приділено судинним неврологічним ускладненням. З метою оптимізації лікування цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів із супутнім COVID-19 застосовували препарати едаравону та цитиколіну й електролітів. Проаналізовано клінічні та параклінічні дані 34 пацієнтів. Доведено, що зазначена комбінація лікарських засобів може бути рекомендована для широкого застосування у медичній практиці і значно підвищує терапевтичну ефективність базисних схем лікування вказаного контингенту хворих.

**Ключові слова:** коронавірусна інфекція, COVID-19, ішемічний інсульт, едаравон, цитиколін.

## Вступ

Незважаючи на позитивні настрої та оптимістичні прогнози щодо старту масової вакцинації проти коронавірусної інфекції, актуальність проблеми пандемії COVID-19, а особливо її ускладнень та наслідків, не втрапить своїх позицій ще тривалий час.

Поширення COVID-19 розпочалося у грудні 2019 р. у м. Ухань (Китай) з появи випадків атипової пневмонії, які швидко поширилися територією Китаю, а потім Європи, США, Азії, Африки. Згодом було встановлено, що інфекція, викликана коронавірусом SARS-CoV-2, має симптоми, що нагадують перебіг тяжкого гострого респіраторного синдрому SARS-CoV (2002) та близькосхідного респіраторного синдрому MERS (2012). У свою чергу, SARS-CoV-2 має високий ступінь спорідненості з SARS-CoV-1 та MERS [1, 2].

Пандемія COVID-19, тяжким проявом якої є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), зумовила глобальну кризу, що є найбільшим за останнє століття викликом всесвітній системі охорони здоров'я. У 15–20% пацієнтів, особливо осіб літнього й старечого віку та тих, хто має обтяжений преморбідний фон, перебіг хвороби є тяжким, а ризик летального наслідку становить близько 4% [2, 3].

На початку пандемії увагу медиків було прикуто до таких неспецифічних симптомів респіраторної інфекції, як лихоманка (83% випадків), кашель (82%), задишка (31%) [4].

Встановлено, що основними клітинами-мішенями для SARS-CoV-2 є епітеліоцити легень. Для проникнення у клітини вірус може використовувати рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу. Цей рецептор полегшує інфікування епітелію дихальних шляхів і альвеолоцитів 2-го типу. Після зв'язування альвеолоцитом вірус потрапляє у клітини з подальшою реплікацією та вивільненням нових вірусних одиниць з інфікованої клітини. Вони вражають органи-мішені, індукуючи розвиток місцевої та системної запальної відповіді.

Для ухилення від ефекторної функції сироваткових імуноглобулінів SARS-CoV-2 кодує антагоністи, які модулюють індукцію інтерферону та цитокінів. У дихальних шляхах людини вірус зумовлює пригнічення активності мукоциліарного кліренсу і загибель епітеліоцитів, проникає крізь слизову оболонку носа, гортані та бронхіального дерева у периферичну кров і продовжує вражати інші органи-мішені: легені, серце, травний тракт, нирки.

Ураження легень обумовлює тяжкий перебіг і летальність пацієнтів. Тяжкість пошкодження легень корелює зі значним рівнем їх інфільтрації нейтрофілами і макрофагами та високим рівнем вмісту цих клітин у периферичній крові. Нейтрофіли є основним джерелом хемокінів і цитокінів, вони рекрутуються в легені цитокінами, активуються й вивільняють токсичні медіатори, що супроводжується утворенням вільних радикалів. Останні при-

гнічують ендogenous антиоксиданти, що, у свою чергу, призводить до окислювального пошкодження клітин легеневої тканини.

У пацієнтів з COVID-19-асоційованою пневмонією, у яких розвинувся ГРДС, спостерігають вищий, ніж у пацієнтів без ГРДС, рівень нейтрофілів. Вважають, що це зумовлено активацією нейтрофілів для реалізації імунної відповіді проти вірусу, однак водночас це призводить до цитокінового шторму, який супроводжується бурхливим вивільненням прозапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-1, -6, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ . Таким чином, цитокіновий шторм супроводжується окислювальним пошкодженням ліпідів мембран клітин, збільшенням вмісту активних форм кисню, викидом лізосомальних протеаз. Розвивається апоптоз легневих епітеліальних та ендотеліальних клітин, зростає судинна проникність, відбувається ушкодження клітинного бар'єра, наслідком чого є набряк і подальша гіпоксія. У результаті це призводить до поліорганної недостатності, що може обумовити летальний наслідок.

Згодом з'явилися повідомлення про розлади з боку центральної та периферичної нервової системи при COVID-19 — аносмію, агевзію, судоми, порушення свідомості, гострі порушення мозкового кровообігу, запальні процеси речовини головного мозку, енцефалопатію, синдром Гійена — Барре, полінейропатію. Детальна неврологічна оцінка та діагностика неврологічних проявів при COVID-19 є складними у зв'язку з тяжкістю перебігу захворювання та критичним станом більшості пацієнтів [5–7]. Неврологічні прояви у інфікованих SARS-CoV-2 вперше описані L. Mao та співавторами (2020), які виявили характерні неврологічні симптоми у 36,4% пацієнтів лікарень м. Ухань із лабораторно підтвердженим COVID-19 [6]. У пацієнтів з більш вираженими проявами симптомів COVID-19 спостерігали вищий відсоток неврологічних ускладнень (45,5 та 30,2% відповідно). Цереброваскулярну патологію також частіше відмічали в осіб з більш тяжким клінічним перебігом COVID-19 (5,7 та 0,8% відповідно).

Зміна нюху або смаку є типовою ознакою COVID-19. Цей симптом був раннім проявом захворювання у 11,9% інфікованих; у 22,8% його реєстрували одночасно з іншими симптомами захворювання, а у 26,7% виявляли у відстрочений період, після виявлення інших симптомів [5]. У подальшому описано способи проникнення вірусу SARS-CoV-2 у центральну нервову систему, які включають трансневральний та гематоенцефалний шляхи. Встановлено, що коронавірус досягає центрального мозкового структури через нюхову цибулину і розповсюджується з цієї точки. Цей шлях є поширеним механізмом для коронавірусів, що потрапляють до організму інтраназально і досягають речовини головного мозку [8].

Несприятливим щодо прогнозу залишається розвиток коагулопатії і синдрому ендотеліальної дисфункції (ендотеліїту), який супроводжується дифузним мікро- і макротромбозом. Низка ав-



торів вказують на високу частоту тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19. Саме вищевказаний цитокиновий шторм запускає каскад гіперкоагуляції, внаслідок чого утворюються дрібні й великі тромби в артеріальному та венозному руслі, зокрема судинах головного мозку.

Міжнародне товариство за вивчення тромбозу та гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH) виступає за використання лабораторних тестів (D-димер, протромбіновий час, кількість тромбоцитів) для виявлення пацієнтів з ризиком несприятливого прогнозу і тих, кому потрібна госпіталізація. Згідно з настановою ISTH усі стаціонарні хворі мають з метою профілактики тромботичних ускладнень отримувати низькомолекулярні гепарини, якщо немає протипоказань до їх застосування [9].

Частота венозного тромбозу при COVID-19, за даними різних джерел, може сягати 25%. У хворих спостерігають підвищену частоту виникнення інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії та інших тромботичних ускладнень. Повідомлялося про випадки одночасного розвитку ішемічного інсульту та тромбозу глибоких вен у пацієнтів з COVID-19. Серед основних гематологічних змін — підвищення вмісту D-димеру, фібрिनотену. Стан гіперкоагуляції зазвичай поєднується з високими рівнями C-реактивного білка (СРБ), феритину, інтерлейкіну-1, -6, фактору некрозу пухлини-α.

У більшості випадків порушень мозкового кровообігу серед пацієнтів з COVID-19, про які повідомлялося в публікаціях, описано саме ішемічний інсульт. Цереброваскулярна патологія серед осіб з COVID-19 частіше виникає на фоні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння. Існують переконливі докази того, що високий індекс маси тіла пов'язаний з тяжким перебігом COVID-19 і смертність є вищою у пацієнтів з ожирінням, а останнє є суттєвим фактором ризику захворюти на COVID-19.

Отже основною причиною поліорганного ушкодження та смерті пацієнтів при тяжкому перебігу COVID-19 є надмірне та некероване вивільнення прозапальних цитокинів і хемокінів [2]. Тому безпосередній вплив на агресивну запальну відповідь потенційно здатний знизити смертність, пошкодження органів і систем. Важливими лікарськими засобами у такому разі є антиоксиданти, адже активовані форми кисню відіграють вирішальну роль у запальній реакції та цитокиновому штормі. При гострих захворюваннях, що пов'язані з високим вмістом активованих форм кисню, мітохондріальні антиоксиданти слід застосовувати вже на ранній стадії захворювання [10].

Очевидним стає необхідність застосування цитопротекторної терапії у пацієнтів з COVID-19, ускладненим гострим порушенням мозкового кровообігу на тлі загальноприйнятої терапії. У разі гіпоксії у тканинах мозку активуються процеси вільнорадикального окиснення, утворюються вільні радикали та інші активні форми, які окиснюють білки і ліпіди, активуючи аутофагію, апоптоз і некроз.

Огляд літературних джерел свідчить, що найбільш перспективними напрямками терапії гострого ішемічного інсульту є покращення перфузійного тиску в судинах мозку шляхом адекватної інфузійної терапії та вплив на етапи глутаматного каскаду, що досягається застосуванням нейропротекторних препаратів.

В Японії ще на початку XXI ст. запропоновано застосування едаравону. У 2017 р. препарат схвалено Управлінням за контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) для лікування бокового аміотрофічного склерозу. Це блокатор ішемічного каскаду, низькомолекулярний антиоксидант, який завдяки пасивній дифузії проникає через клітинні мембрани і активно видаляє пероксидні радикали за допомогою механізму донорства електронів. Він поглинає та зв'язує вільні радикали, чим пригнічує розвиток ішемічних процесів цереброваскулярних розладів і зменшує окисне пошкодження клітин мозку. Показано, що едаравон зменшує об'єм інфаркту головного мозку і сприяє функціональному відновленню в моделі на лабораторних щурах [11]. На думку S. Hashimoto та співавторів (2017), доцільність застосування цього препарату обґрунтована тим, що кількість вільних радикалів по-

ступово збільшується в зонах, що оточують ділянку ішемії, і також швидко зростає після реперфузії [12].

Цікавими є дослідження дії едаравону на гіперпроникність легневих мікросудинних ендотеліальних клітин, яка порушена внаслідок цитокинового шторму. Має продемонстровано зниження судинної проникності на 45%; при застосуванні дексаметазону вона знижувалася лише на 35% [13].

Едаравон розташовується на поверхні клітини або біля поверхні ліпосомальної мембрани та захоплює пероксидні радикали, як у водній, так і в ліпідній фазі. Він володіє антиапоптотичним, антицитокиновим впливом при різних захворюваннях, оскільки може проникати в ушкоджені патологічним процесом органи і має протекторний вплив на серце, головний мозок, легні, кишковий тракт, печінку, підшлункову залозу, нирки.

Едаравон блокує рецептори N-метил-D-аспартату, що зменшує надходження кальцію до клітини, сприяє зниженню інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, поглинає вільні радикали, збільшує продукцію ендотеліального оксиду азоту, опосередковано блокує продукцію медіаторів запалення, зменшує адгезію клітин на ендотелії.

Один з препаратів едаравону, представлених на фармацевтичному ринку України, зареєстрований під торгівельною назвою Ксаврон (розчин для ін'єкцій) виробництва ТОВ «Юрія-Фарм».

Окрім монотерапії едаравоном, доцільним і виправданим є його застосування в комбінації з іншими речовинами нейропротекторного спрямування, однією з яких є цитиколін.

Період вивчення клінічної ефективності цитиколіну охоплює не один десяток років, тим не менше він продовжує бути предметом уваги: розробляються нові лікарські форми, досліджується вплив різних дозувань, можливість комбінацій з іншими засобами.

Цитиколін — речовина, яка хімічно ідентична метаболіту природного походження й відіграє вирішальну роль у синтезі фосфоліпідів нейрональної мембрани, функція якої — транспортування іонів, активність ензимів, рецептор-ефекторні реакції. Крім того, він є одним з найважливіших компонентів таких біологічних реакцій в організмі, як синтез ацетилхоліну та окиснення бетаїну. За структурою цитиколін — мононуклеотид. В організмі він розпадається на дві біологічно активні фізіологічні сполуки — цитидин і холін. Він є екзогенною формою цитидин-5-дифосфохоліну, одного з найважливіших проміжних продуктів утворення фосфатидилхоліну, і має важливе значення для біосинтезу мембранних фосфоліпідів, які руйнуються при ішемії головного мозку.

Цитиколін як мембранопротектор стабілізує вміст кардіоліпіну — основного компоненту внутрішніх мітохондріальних мембран, на який не впливають будь-які інші нейропротектори. Саме завдяки цьому ефекту відбувається нормалізація енергетичного потенціалу нейронів.

На експериментальних моделях інсульту показано, що цитиколін забезпечує нейропротекцію у гостру фазу і підсилює нейропластичність та відновлення нервової тканини у підгострий період, що проявляється зменшенням розмірів зони інфаркту мозку.

Важливою є здатність цитиколіну покращувати синаптичну передачу, знижуючи при цьому неврологічний дефіцит. Зазначимо, що до процесів передачі нервового імпульсу, як уздовж нервового волокна, так і в синапсі, залучені електроліти — іони  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  та  $\text{Cl}^-$ . Завдяки надходженню іонів  $\text{Na}^+$  усередину нервових клітин відбувається розповсюдження сигналу по нервовому волокну. Для виведення іонів  $\text{Na}^+$  з клітини необхідний  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насос, що потребує енергії у вигляді молекул аденозинтрифосфату.

Вітчизняною фармацевтичною компанією «Юрія-Фарм» розроблено препарат Нейроцитин® у формі розчину для внутрішньовенних інфузій, який випускається у флаконах по 50, 100 або 200 мл. 1 мл розчину містить: цитиколіну натрію — 10 мг, натрію хлориду — 6 мг, калію хлориду — 0,4 мг, кальцію хлориду дигідрату — 0,27 мг, натрію лактату — 3,2 мг. Отже Нейроцитин®

є вдалим поєднанням цитиколіну, лактату та електролітів. Він знижує поширення апоптозу за допомогою покращення холінергічної передачі в зоні потенційно відновного пошкодження мозку. Відновлює мембрани нейронів, зменшує набряк мозку і проявляє мембраностабілізуючу дію. Препарат сприяє відновленню зони гіперперфузії та гіпоксії, захищаючи мембрани нейронів від пошкодження з додатковою антиоксидантною дією.

Поряд з нейропротекторною дією Нейроцитин® поповнює дефіцит об'єму циркулюючої крові. До складу цього лікарського засобу входить лактат, який діє як сигнальна молекула в мозку для зв'язку метаболізм, доступності енергетичного субстрату, кровотоку та активності нейронів. Натрію хлорид поповнює дефіцит іонів натрію та хлору при різних патологічних станах. Кальцію хлорид відновлює вміст іонів кальцію, необхідних для здійснення передачі нервових імпульсів, скорочення скелетних та гладеньких м'язів, діяльності міокарда, формування кісткової тканини, згортання крові, запобігає розвитку запальних реакцій, підвищує стійкість організму до інфекцій. Калію хлорид відновлює водно-електролітний баланс, чинить негативну хроно-, батмотропну та помірну діуретичну дію.

### Об'єкт і методи дослідження

З метою вивчення ефективності та безпеки застосування поєднання препаратів едаравону та цитиколіну й електролітів у пацієнтів з COVID-19 та гострим ішемічним інсультом у дослідження було залучено 34 пацієнти, яких розподілено на 2 групи:

- 1-ша (основна) — 24 пацієнти (середній вік 67,9±3,5 роки), які поряд зі стандартною рекомендованою схемою терапії отримували Ксаврон (30 мг внутрішньовенно 2 рази на добу протягом 10 днів) та Нейроцитин® у формі внутрішньовенних інфузій (200 мл 1 раз на добу протягом 10–12 днів);
- 2-га (контрольна) — 10 пацієнтів (середній вік 65±2,8 роки), лікування яких проводили відповідно до протоколів Міністерства охорони здоров'я України з надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби COVID-19 [14].

Критерії виключення з дослідження: ниркова та печінкова недостатність, онкологічні захворювання в анамнезі.

В усіх учасників дослідження діагноз COVID-19 підтверджений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У середньому пацієнти госпіталізовані на 9±2 доби від початку проявів захворювання. Термін перебування у клініці коливався в межах 12±2 доби.

У табл. 1 представлено основні клінічні симптоми COVID-19 у групах дослідження на час госпіталізації. Мав місце поліморфізм скарг та клінічних проявів, притаманних респіраторній інфекції, викликаній COVID-19. Проте 9 (26,5%) із 34 учасників дослідження госпіталізовані з ознаками інсульту без виражених респіраторних симптомів, які б дали змогу запідозрити COVID-19. У 2 пацієнтів дебют судинної церебральної патології відмічали у вигляді генералізованого судомного нападу, ще у 2 мав місце епізод психомоторного збудження на фоні гіпертермічного синдрому та респіраторних проявів. Завдяки рутинному обстеженню (рентгенографія органів грудної клітки, термометрія, ПЛР-тестування, імуноферментний аналіз на COVID-19) та постійній настороженості медичного персоналу щодо хворих з підозрою на гострий церебральний процес на ранньому госпітальному етапі вищезазначені випадки було виявлено. У 5 (14,7%) пацієнтів ішемічна подія сталася під час перебування у стаціонарі, незважаючи на проведення терапії низькомолекулярними гепаринами.

Розподіл факторів ризику розвитку гострого ішемічного інсульту у пацієнтів представлено в табл. 2, яка демонструє обтяжений преморбідний фон пацієнтів, госпіталізованих з гострим респіраторним захворюванням, що ускладнилося цереброваскулярною патологією. Так, віковий фактор, наявна гіпертонічна хвороба, надмірна маса тіла та цукровий діабет 2-го типу стали додатковими суттєвими факторами розвитку ішемічного інсульту на фоні вже наявного інфекційного процесу.

Для контролю стану пацієнтів обох груп використовували показники сатурації, температури тіла, рівня феритину, D-димеру, СРБ, загального клінічного аналізу крові з визначенням кількості

еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитарної формули, вмісту гемоглобіну. Насичення артеріальної крові киснем за показниками пульсоксиметрії у основній групі становило 80±5,5%, у контрольній — 82±6,5%. Більшість пацієнтів обох груп отримували кисневу терапію, 2 пацієнти потребували неінвазивної вентиляції легень.

У 1/3 пацієнтів обох груп виявлено лейкопенію, у 82,3% — лімфопенію. Тромбоцитопенія була помірно вираженою, але частіше мала місце у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання.

Ознаками цитокинового шторму вважали раптове наростання клінічних проявів на 8–14-й день від початку захворювання, фебрильну температуру тіла, у загальному аналізі крові виражену лімфопенію, зменшення кількості T- і B-лімфоцитів, гіперферитинемію, значне підвищення рівня D-димеру або його швидке наростання та підвищення вмісту СРБ >75 мг/л.

З метою виявлення ураження легень пацієнтам виконували комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки. В основній групі ураження паренхіми легень відповідало ступеню КТ I у 20,8%, КТ II — у 62,5%, КТ III — у 16,7%, у контрольній групі — КТ I — у 30%, КТ II — 50%, КТ III — 20% пацієнтів. Таким чином, стан пацієнтів відповідав ознакам тяжкого та середнього ступеня тяжкості.

Для діагностики гострого порушення мозкового кровообігу в усіх випадках використовували «золотий стандарт» нейровізуалізації — КТ, за необхідності диференційної діагностики — магнітно-резонансну томографію головного мозку (у 8 випадках). За потреби проводили повторні контрольні КТ-дослідження перебігу церебрального процесу. Відповідно до отриманих результатів в основній групі переважав ішемічний процес басейну лівої середньомозкової артерії — у 14 (58,3%), правої середньомозкової артерії — у 5 (20,8%) та вертебробазиллярному басейні (задня мозкова артерія) — у 5 (20,8%) випадках. При цьому розмір вогнищ ішемічного інсульту у півкулях головного мозку переважно відповідав середньому — у 19 (79,1%) випадках; у 2 пацієнтів мав місце великий (субтотальний) процес. У контрольній групі у порівнянні з основною не виявлено значимих відмінностей щодо судинного басейну та об'єму ураження речовини головного мозку.

Ступінь тяжкості ішемічного інсульту відповідно до вогнищевих неврологічних симптомів діагностували, користуючись загальною рекомендованими шкалами (Шкала тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), шкала Ренкіна) на день госпіталізації або на час виникнення ознак церебрального інсульту в умовах стаціонару та наприкінці лікування.

Таблиця 1 Основні клінічні симптоми COVID-19 у пацієнтів

Група	Аносія, агевзія	Лихоманка	Сухий кашель	Дихальна недостатність	Головний біль	Діарея	Біль у м'язах
Основна (n=24)	11 (45,8%)	13 (54,2%)	12 (50,0%)	4 (16,7%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)
Контрольна (n=10)	4 (40,0%)	5 (50,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	2 (20,0%)

Таблиця 2 Фактори ризику розвитку ішемічного інсульту у пацієнтів із супутнім COVID-19

Група	Вік >65 років	Гіпертонічна хвороба	Аритмія	Цукровий діабет 2-го типу	Ожиріння	Атеросклеротичне ураження судин мозку
Основна (n=24)	17 (70,8%)	20 (83,3%)	4 (16,7%)	10 (41,7%)	9 (37,5%)	5 (20,8%)
Контрольна (n=10)	6 (60,0%)	7 (70,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)

Дані клінічних досліджень підлягали статистичній обробці. Для обробки кількісних величин використовували традиційні методи параметричної статистики, для аналізу якісних ознак, що виражалися в основному у відсотковому значенні, застосовано непараметричні методи.

## Результати та їх обговорення

Об'єктивно загальний стан та клінічний перебіг патології у пацієнтів обох груп відслідковували шляхом аналізу загальних та специфічних лабораторних, інструментальних та неврологічних (шкали тяжкості інсульту) показників.

Важливою ланкою патогенетичного ушкодження при COVID-19 є порушення функціонування системи згортання крові. Рис. 1 демонструє динаміку зміни показника фібриногену протягом періоду лікування в обох групах пацієнтів. У контрольній групі середній показник рівня фібриногену почав підвищуватися за 7–8-ї до 10–12-ї доби, при цьому різниця з аналогічними значеннями у пацієнтів основної групи становила у середньому 35,7% ( $p=0,05$ ).

Як і інші віруси, SARS-CoV-2 запускає імунну відповідь для боротьби з патогеном, що призводить до підвищення рівня СРБ. Тому, поруч з іншими рекомендованими маркерами, проводили кількісне визначення рівня СРБ, який вказував на тяжкість перебігу і прогресування інфекційного процесу. На рис. 2 представлено середні значення СРБ у пацієнтів обох груп на початку лікування та перед випискою зі стаціонару. Зазначимо, що до лікування різниця між показниками основної та контрольної груп була статистично недостовірною —  $48,1 \pm 4,2$  та  $50,2 \pm 3,7$  мг/мл відповідно, однак на час виписки у пацієнтів основної групи середній показник СРБ значущо поліпшився порівняно з контрольною групою ( $8,7 \pm 1,6$  та  $14,2 \pm 1,8$  мг/мл відповідно;  $p=0,04$ ).

Тромб, що сформувався, з часом поступово піддається фібринолізу. Отже D-димер є продуктом деградації фібрину, який дозволяє оцінити фібринолітичну активність плазми крові. Він також використовується за динамічного спостереження ефективності антикоагулянтної терапії. На рис. 3 відображено динаміку зміни рівня D-димеру у нашому дослідженні. Отримані дані свідчать про достовірне зниження середнього показника рівня D-димеру в основній групі —  $881,4 \pm 78,2$  проти  $1090,2 \pm 56,3$  нг/мл ( $p=0,05$ ) — у контрольній, що свідчить про переконливе поліпшення стану пацієнтів, до лікування яких додано препарат з діючою речовиною едаравон.

Виразність неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS, ступінь функціонального відновлення — за модифікованою шкалою Ренкіна. Відсутність неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS відповідала 0, неврологічний дефіцит легкого ступеня тяжкості — 1–6, неврологічний дефіцит середнього ступеня тяжкості — 7–13, виражений неврологічний дефіцит (тяжкий інсульт) —  $\geq 14$  балам. Також результати за шкалою NIHSS дозволяють орієнтовно визначити прогноз захворювання: при оцінці  $< 10$  балів вірогідність сприятливого результату лікування через 1 рік становить 60–70%,  $> 20$  балів — 4–16%. Так, медіана сумарного балу за шкалою NIHSS у пацієнтів основної групи під час надходження до стаціонару становила 8,7 (6–40 балів). Інсульт легкого ступеня тяжкості (NIHSS  $< 7$ ) спостерігали у 4 (16,7%), середнього ступеня тяжкості (NIHSS  $\geq 7$ – $< 14$ ) — у 15 (62,5%), тяжкий (NIHSS  $\geq 14$ ) — у 5 (20,8%) пацієнтів. Сумарний бал за шкалою NIHSS під час потрапляння до стаціонару в контрольній групі становив 6–40 (Me — 9,0) (табл. 3).

На заключний день перебування у стаціонарі в 5 (20,8%) пацієнтів основної групи відзначали значне відновлення вогнищевих неврологічних функцій, що проявлялося зменшенням сумарного балу за шкалою NIHSS на  $\geq 4$  протягом лікування (ступінь ураження легень — КТ I). У 13 (54,2%) хворих спостерігали слабо виражену позитивну динаміку неврологічного статусу (зменшення сумарного балу за шкалою NIHSS  $< 4$  бали). У 6 (25,0%) хворих на тлі проведення терапії стан залишався без суттєвої динаміки (ступінь ураження легень відповідав КТ III у 4 пацієнтів). Погіршення стану до кінця 1-ої доби спостерігали у 5 (20,8%) пацієнтів основної групи (ступінь ураження легень — КТ II). У 3 пацієнтів контрольної групи вогнищеві симптоми наростали протягом перших 3 днів (сту-

пень ураження легень відповідав КТ III), у 5 (50,0%) випадках стан був без суттєвої неврологічної динаміки (ступінь ураження легень відповідав КТ II). Інші 4 (40,0%) пацієнти продемонстрували незначну динаміку та в одному випадку мав місце летальний наслідок у зв'язку з геморагічною трансформацією ішемічного інсульту (ступінь ураження легень — КТ II).

Кількість несприятливих функціональних наслідків до 12–14-ї доби інсульту за модифікованою шкалою Ренкіна в основній групі була достовірно меншою, ніж у контрольній. Так, у пацієнтів контрольної групи частота несприятливих наслідків за модифікованою шкалою Ренкіна (4–5 балів) становила 30%, у той час як в основній групі несприятливих наслідків не спостерігали ( $p=0,04$ ). Медіана бала за шкалою Ренкіна в основній групі становила 2,5, що достовірно нижче, ніж у контрольній, — 4,0 ( $p=0,016$ ).

Зазначимо, що в процесі аналізу отриманих клінічних, інструментальних, лабораторних даних встановлено зв'язок між ступенем ураження легень за даними КТ і динамікою відновлення вогнищевих неврологічних функцій (шкала NIHSS) та несприятливих функціональних наслідків (шкала Ренкіна). Пацієнти з більш значним об'ємом ураження паренхіми легень (КТ II, III) мали більш повільну динаміку

Рис. 1 Динаміка рівня фібриногену

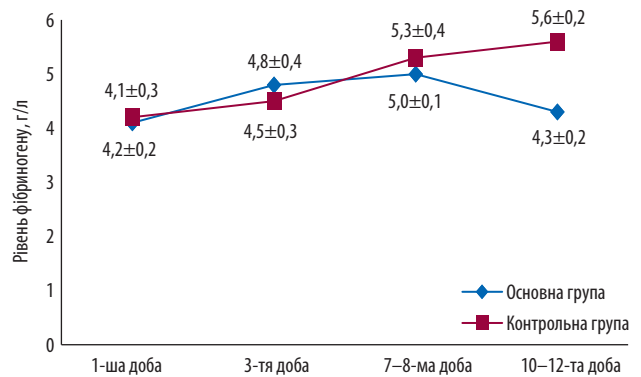


Рис. 2 Середні значення СРБ

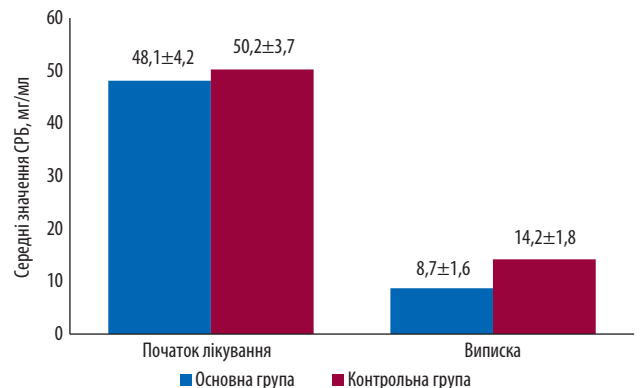
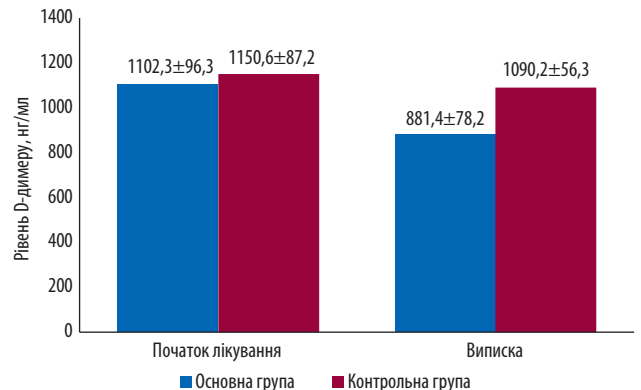


Рис. 3 Динаміка рівня D-димеру





Таблиця 3 Динамічні зміни тяжкості ішемічного інсульту за шкалою NIHSS у пацієнтів із COVID-19

Група	Шкала NIHSS		
	1-ша доба	7-ма доба	Виписка
Основна (n=24)	8,7±0,4	8,3±0,3	8,0±0,3*
Контрольна (n=10)	9,0±0,3	8,8±0,3	8,7±0,2*

\*Достовірність відмінностей (p<0,05).

відновлення в обох групах, що, на нашу думку, може бути обумовлено поглибленням ішемічного процесу у речовині головного мозку внаслідок порушення ефективності газообміну в ураженій легеневій тканині з подальшою гемічною гіпоксією. Цей аспект потребує подальшого більш детального вивчення.

## Висновок

Отримані результати підтверджують наявні дані про достатньо високу ефективність поєднаного застосування препаратів потужного антиоксидантного та цитопротекторного спрямування Ксаврон та Нейроцитин® у схемах лікування ішемічного інсульту у пацієнтів з коронавірусною інфекцією COVID-19, порівняно зі стандартною схемою, що сприяє зменшенню неврологічного дефіциту, збільшенню частоти сприятливого функціонального відновлення.

## Список використаної літератури/References:

1. Chu H., Chan J.F., Yuen T.T. et al. (2020) 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*, 1(1): 14–23.
2. Huang C., Wang Y., Li X. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395 (10223): 497–506.
3. Wang D., Hu B., Hu C. et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11): 1061–1069.
4. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223): 507–513.
5. Spinato G., Fabbri C., Polesel J. et al. (2020) Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, 323(20): 2089–2090.
6. Mao L., Wang M., Chen Sh., He Q. (2020) Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol.*, 77(6): 683–690.
7. Yee K.M. (2020) Researchers outline neurological signs of COVID-19. *Aunt. Minnie*, Jul. 8.
8. Chatterjee P., Nagi N., Agarwal A. et al. (2020) The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence. *Indian J. Med. Res.*, 151(2 & 3): 147–159. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_519\_20.

## Відомості про авторів:

Зозуля Іван Савович — доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. SCOPUS ID: www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=7006334949.

Мардзвік Володимир Михайлович — лікар-невролог, Комунальне підприємство «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради, Хмельницький, Україна.

Мардзвік Михайло Володимирович — лікар-невролог вищої кваліфікаційної категорії, завідувач неврологічним відділенням Комунального некомерційного підприємства «Хмельницький обласний госпіталь ветеранів війни» Хмельницької обласної ради, Хмельницький, Україна.

## Адреса для кореспонденції:

Зозуля Іван Савович  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: nmapo.emergency@gmail.com

9. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W. et al. (2020) Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14929>).
10. Zhang Zh.-W., Xu X.-Ch., Liu T., Yuan Sh. (2015) Mitochondrion-Permeable Antioxidants to Treat ROS-Burst-Mediated Acute Diseases. *Oxid Med. Cell Longev.*, 2016: 6859523. doi: 10.1155/2016/6859523.
11. Ikeda S., Harada K., Ohwatashi A. et al. (2013) Effects of edaravone, a free radical scavenger, on photochemically induced cerebral infarction in a rat hemiplegic model. *Sci. World J.*, Published online, Jun. 17.
12. Hashimoto S., Sanui M., Egi M. et al. (2017) The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J. Intensive Care*, 5: 50.
13. Saito Y., Fujii Y., Yashiro M. et al. (2015) 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*, 69(5): 279–290.
14. Ministry of Health of Ukraine (2020) Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 17.09.2020 № 2116 «About modification of the protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)» (<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17092020--2116pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>) (In Ukr.).

## Vascular neurological complications in patients with COVID-19

I.S. Zozulya<sup>1</sup>, V.M. Mardzvik<sup>2</sup>, M.V. Mardzvik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Communal enterprise «Khmelnytsky City Hospital» of the Khmelnytsky City Council, Khmelnytsky, Ukraine

<sup>3</sup>Communal non-commercial enterprise «Khmelnytsky Regional Hospital Of War Veterans» of the Khmelnytsky Regional Council, Khmelnytsky, Ukraine

**Summary.** The article considers modern views on the development and course of coronavirus infection COVID-19. Particular attention is paid to vascular neurological complications. Edaravone and citicoline with electrolytes were used to optimize the treatment of cerebrovascular complications in patients with concomitant COVID-19. Clinical and paraclinical data of 34 patients were analyzed. As a result, it is proved that this combination of drugs significantly increases the therapeutic efficacy of the basic treatment regimens of this group of patients and can be recommended for widespread use in medical practice.

**Key words:** coronavirus infection COVID-19, ischemic stroke, edaravone, citicoline.

## Information about the authors:

Zozulya Ivan S. — MD, Professor of Medicine, Honored worker of science and technology of Ukraine, Professor of the Department of emergency medicine of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. SCOPUS ID: www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=7006334949

Mardzvik Volodimir M. — MD, neurologist, Communal enterprise «Khmelnytsky City Hospital» of the Khmelnytsky City Council, Khmelnytsky, Ukraine.

Mardzvik Mykhailo V. — MD, neurologist of the highest qualification category, Head of the neurological department of the Communal non-commercial enterprise «Khmelnytsky Regional Hospital Of War Veterans» of the Khmelnytsky Regional Council, Khmelnytsky, Ukraine.

## Address for correspondence:

Ivan Zozulya  
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9  
E-mail: nmapo.emergency@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 09.03.2021

Прийнято до друку/Accepted: 09.04.2021