

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 С ЛЕГКИМИ (ДОДЕМЕНТНЫМИ) КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Филиппова Н.В.¹, Шульдяков А.А.¹, Еремин В.И.¹, Барыльник Ю.Б.¹, Рамазанова К.Х.¹, Смагина А.Н.¹, Шешина Н.А.¹, Жук А.А.¹

¹ГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: kristiramazonova@yandex.ru

Негативными последствиями заболевания COVID-19, имеющими широкое распространение, являются неврологические нарушения, требующие проведения реабилитации. Цель - оценка эффективности и безопасности препарата цитофлавин в комплексной терапии больных с легким когнитивным расстройством в исходе COVID-19. Обследовано 54 пациента в возрасте от 40 до 60 лет, перенесших лабораторно подтвержденную среднетяжелую форму COVID-19 и выписанных из инфекционного стационара, которым проводилось анкетирование по Монреальской шкале когнитивной оценки (тест МоСА) и опроснику SF-36 до начала и через 10 дней нейропротективной терапии. Установлено, что у перенесших среднетяжелую форму COVID-19 пациентов развиваются легкие (додементные) когнитивные расстройства в 100% случаев. На фоне терапии цитофлавином отмечаются жалобы на головную боль, головокружение, понижение умственной работоспособности на 32%; по результатам оценки показателей шкалы МоСА удалось значительно повысить общий балл с оптимизацией многих функций когнитивной сферы на 20,3%; улучшить качество жизни в области психического здоровья, жизненной активности, общего состояния, физического состояния, физического функционирования и интенсивности боли на 19,5%. Цитофлавин в комплексном лечении пациентов, перенесших COVID-19, с развитием легких когнитивных нарушений в составе постковидного синдрома, позволяет уменьшить неврологический дефицит и способствует восстановлению нейрокогнитивных функций.

Ключевые слова: COVID-19; цитофлавин; легкое когнитивное расстройство; МоСА-тест; SF-36.

REHABILITATION OF PATIENTS AFTER COVID-19 WITH MINOR (PREDEMENTAL) COGNITIVE DISORDERS

Filippova N.V.¹, Shuldyakov A.A.¹, Eremin V.I.¹, Barylnik Ju.B.¹, Ramazonova K.Kh.¹, Smagina A.N.¹, Sheshina N.A.¹, Zhuk A.A.¹

¹FGBOU VO "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia", Saratov, e-mail: kristiramazonova@yandex.ru

The negative consequences of COVID-19 disease, which are widespread, are neurological disorders that require rehabilitation. Objective - to evaluation of the efficacy and safety of cytoflavin in the complex therapy of patients with mild cognitive impairment as a result of COVID-19. Examined 54 patients aged 40 to 60 years who had a laboratory-confirmed moderate form of COVID-19 and were discharged from an infectious disease hospital, who were surveyed using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA test) and the SF-36 questionnaire before the start of the study and after 10 days of neuroprotective therapy. It was found that patients who had a moderate form of COVID-19 develop mild (pre-dementia) cognitive disorders in 100% of cases. Against the background of Cytoflavin therapy, there are complaints of headache, dizziness, a decrease in mental performance by 32%; according to the results of assessing the indicators of the MoCA scale, significantly increase the overall score with the optimization of many functions of the cognitive sphere by 20.3%; improve the quality of life in the areas of mental health, vitality, general condition, physical condition, physical functioning and pain intensity by 19.5%. Cytoflavin in the complex treatment of patients who have undergone COVID-19 with the development of mild cognitive impairment as part of the post-COVID syndrome can reduce neurological deficit and contribute to the restoration of neurocognitive functions.

Keywords: COVID-19; cytoflavin; mild cognitive impairment; MoCA test; SF-36.

В результате перенесенного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, у многих пациентов развиваются поражения нервной системы, частота встречаемости которых может быть различна в зависимости от длительности течения и формы тяжести болезни, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний, а также ряда других факторов [1]. Как в

острый период болезни COVID-19, так и в структуре постковидного синдрома врачи нередко сталкиваются с менингитами, энцефалитами, острой некротизирующей энцефалопатией, острыми нарушениями мозгового кровообращения, аносмией, синдромом Гийена - Барре, депрессивными расстройствами, а также психастеническими явлениями [2]. Разнообразные клинические признаки поражения центральной и периферической нервной системы указывают на неоднородный характер формирования патогенетических механизмов, что утверждается многими авторами, описывающими системные и локальные иммуновоспалительные процессы при COVID-19, дисбаланс цитокиновой системы, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторные сдвиги, нарушения в различных звеньях гемодинамики [3; 4]. Необходимо отметить возможность непосредственного цитотоксического влияния возбудителя на нейроны и вспомогательные клетки [3; 5].

Вопрос реабилитации больных с поражением нервной системы после перенесенной COVID-19, особенно среди стационарных пациентов, является приоритетным на современном этапе для всех стран мира, что обусловлено эпидемическим распространением заболевания, высокой численностью переболевших, частым формированием длительно протекающего постковидного синдрома [6; 7].

В настоящее время практикующие отечественные неврологи предлагают в качестве одного из наиболее действенных препаратов, обладающих нейропротективным и метаболическим эффектом, применять цитофлавин, который, в свою очередь, усиливает аэробный гликолиз, активирует окисление жирных кислот, потребление глюкозы и образование гамма-аминомасляной кислоты в нейронах. При наличии ишемии и гипоксии в головном мозге данный препарат способен стабилизировать нейронально-глиальные мембраны, улучшить мозговой кровоток, инициировать метаболические процессы в ЦНС, облегчая разрешение неврологической симптоматики и повышая устойчивость нейрокогнитивного статуса.

Цитофлавин назначают при токсической и гипоксической энцефалопатиях в итоге острых и хронических отравлений, инфаркта мозга, эндотоксикозов, последствий цереброваскулярных болезней и невралгии [8]. Препараты, содержащие сукцинат (ремаксол, реамберин, цитофлавин), свободно используются в клинической медицинской практике при лечении пациентов с инфекционной патологией (вирусные гепатиты, бруцеллез, острые кишечные инфекции и др.) [9; 10], неврологическими и психиатрическими расстройствами [11].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата цитофлавин в комплексной терапии пациентов, перенесших среднетяжелую форму COVID-19, с развитием легких когнитивных расстройств в исходе патологии.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 54 пациента (30 мужчин – 56% и 24 женщины – 44%) в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст $52,8 \pm 2,2$ года), перенесших среднетяжелую форму COVID-19 и выписанных из инфекционного стационара. Длительность болезни COVID-19 составляла от 10 до 25 дней (в среднем $13,5 \pm 1,6$ дня). После подписания добровольного согласия на медицинское вмешательство все больные были комплексно обследованы, включая осмотр психиатра с установлением соответствующего диагноза легкого когнитивного расстройства (F07.76 по МКБ-10) [12]. Дизайн исследования: открытое, проспективное, рандомизированное. Методом случайной выборки все пациенты были разделены на 2 группы: больные 1-й (основной) группы (27 человек) получали цитофлавин в дозе 10 мл на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно, капельно с целью нейропротекции курсом 10 дней; пациентам 2-й группы (сравнения, 27 человек) вводили «активное плацебо» (100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) в течение 10 дней. По показаниям пациенты принимали гипотензивные средства и антикоагулянты. Группы больных были сопоставимы по предшествующей терапии, возрасту, полу и наличию сопутствующих заболеваний.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 40 до 60 лет; перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 в среднетяжелой форме; проведение лечения в стационаре инфекционного профиля и выписка из него; отсутствие тяжелых соматических заболеваний. Коронавирусную инфекцию COVID-19 диагностировали в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава России [13], во всех случаях вирус был идентифицирован в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Сроки выписки больных из инфекционного стационара варьировали в пределах 28-56 дней на момент проведения исследования, в каждом случае результаты анализов ПЦР на SARS-CoV-2, выполненные двукратно, были отрицательные.

Критерии исключения: невозможность выполнения или нарушение пациентом протокола исследования; отказ больного участвовать в исследовании; выявленная в процессе терапии (неизвестная ранее) тяжелая соматическая патология; низкая приверженность к лечению; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Уровень когнитивного функционирования (КФ) оценивали по нейропсихологической шкале - «Монреальской шкале когнитивной оценки» (The Montreal Cognitive Assessment test, MoCA) (MoCA cognition. URL: www.mocatest.org, дата обращения 02.03.2023); характеристики качества жизни пациентов (КЖ), уровень депрессии, астении, тревоги в начале исследования и по истечении курса применяемой терапии определяли на основании опросника SF-36 (Version 2 of the SF-36 Health Survey) (Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M.,

Gandek B., 1993).

С помощью шкалы MoCA мы можем определить аспекты когнитивных доменов, которые представляют собой теоретические конструкты, включающие не один когнитивный процесс, и КФ измеряется вне зависимости от медицинского диагноза тестируемого, имея высокую специфичность (90%) и чувствительность (87%) к додементным когнитивным нарушениям (КН), при этом оцениваются различные КФ (исполнительные функции, внимание, память, речь, концептуальное мышление, оптико-пространственная деятельность, счет и ориентированность), что принципиально значимо при исследовании эффективности и безопасности проводимой терапии. Кроме этого, обследование пациента по шкале MoCA составляет не более 10 мин., при этом 30 - максимальное количество баллов, 26 и более - расценивается как норма.

Используя опросник SF-36, изучали физический компонент здоровья по следующим параметрам: общему состоянию, физическому состоянию, физическому функционированию и интенсивности болевого синдрома. Показатели жизненной активности, эмоционального состояния, социального функционирования и психического здоровья являлись составляющими психологического компонента здоровья. Снижение указанных параметров свидетельствовало о наличии у пациента депрессивных и тревожных расстройств, а также об ограничении повседневной деятельности из-за физического состояния.

Использование в исследовании препарата цитофлавин как нейропротектора обусловлено тем, что данное лекарственное средство (ЛС) входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утверждено распоряжением правительства России, рекомендуется рядом протоколов терапии пациентов с поражением ЦНС. Цитофлавин - это метаболическое ЛС, состоящее из таких компонентов, как янтарная кислота, никотинамид, рибоксин, инозин, которые стимулируют дыхание тканей и создают условия для его антигипоксической и антиоксидантной активности. Показаниями к назначению цитофлавина являются невращения и цереброваскулярные заболевания [8].

Статистическая обработка полученных результатов исследования осуществлялась с помощью следующих пакетов программ: Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp.), MedStat 8.05, Statistica 8.0 [14]. Анализ был проведен посредством попарного сравнения встречаемости бинарного признака в двух сопряженных группах (до лечения и после, критерий Макнемара χ^2) и в двух несвязанных группах (после терапии в основной группе и группе сравнения, точный критерий Фишера двусторонний). При большом количестве сравнений использовался дисперсионный анализ с дальнейшими попарными тестами по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

Определение степени выраженности нарушения познавательных функций в настоящем исследовании включало в себя сравнение сведений, полученных в процессе беседы с близкими родственниками пациента, жалоб самого пациента и итогов нейропсихологического тестирования. В соответствии с диагностическими критериями «Легкого когнитивного расстройства», в проводимом исследовании когнитивные нарушения носят характер додементных, т.е. они идентичны уровню легких когнитивных нарушений по российской классификации (МКБ-10) или mild cognitive impairment (MCI) по иностранным классификациям (DSM). Подобные расстройства подразумевают незначительные по степени выраженности клинические проявления, которые обычно не приводят к каким-либо ограничениям функций и зачастую остаются незаметными для окружающих, по этой причине в представленной работе информация от лиц ближайшего окружения решающего значения не имела.

В таблице 1 представлены данные опроса больных. Детальный сбор анамнеза показал, что среди пациентов основной группы исследования в процессе активного опроса в 29,6% случаев выявляли снижение интереса к окружающему, у 37% больных наблюдалось головокружение, в 48% случаев пациенты отмечали головные боли диффузного характера и нарушения памяти, у 55,5% больных фиксировали снижение умственной работоспособности. Среди пациентов группы сравнения в начале исследования регистрировались жалобы, которые были сопоставимы в процентном соотношении с больными 1-й группы. Так, головокружение и снижение интереса к окружающему наблюдалось в 33% случаев, головные боли диффузного характера у 44,4% больных, нарушение памяти фиксировали 55,5% пациентов, снижение умственной работоспособности встречалось в 62,9%. Необходимо отметить, что до начала терапии статистически значимых отличий по жалобам среди пациентов 1-й и 2-й групп выявлено не было.

Таблица 1

Частота жалоб пациентов до начала лечения и спустя 10 дней инфузионной терапии

Жалобы	Основная группа, n=27				Группа сравнения, n=27				P
	0 день		11 день		0 день		11 день		
	число	%	число	%	число	%	число	%	
Головокружение	10	37	2	7,4	9	33	8	29,6	
P_1	0,009				0,618				<0,05
Головные боли	13	48	3	11	12	44,4	10	37	
P_1	0,003				0,289				<0,05
Нарушение памяти	13	48	9	33	15	55,5	12	44	
P_1	0,081				0,149				>0,05
Снижение умственной работоспособности	15	55,5	7	26	17	62,9	16	59,2	
P_1	0,009				0,618				<0,05
Снижение интереса	8	29,6	4	14,8	9	33	7	26	

к окружающему								
P_1	0,081			0,289			>0,05	

Примечание: P - вероятность справедливости нулевой гипотезы при вычислении точного критерия Фишера двустороннего при сравнении двух групп после проведенного лечения; P_1 - вероятность справедливости нулевой гипотезы при вычислении критерия Макнемара χ^2 с поправкой Йейтса при оценке эффективности терапии в зависимых группах.

После 10 дней внутривенного капельного введения цитофлавина у пациентов основной группы исследования регистрировалось статистически значимое уменьшение частоты жалоб на головные боли, головокружение и снижение умственной работоспособности. У пациентов группы сравнения через 10 дней лечения жалобы, предъявляемые до лечения, отмечались несколько реже, однако выявленные различия не соответствовали уровню статистической значимости.

Изучение КФ с применением МоСА показало снижение когнитивных функций в обеих группах больных на старте терапии (табл. 2) без статистически значимых различий по параметрам выполнения МоСА-теста.

Таблица 2

Показатели когнитивных функций пациентов основной группы и группы сравнения по Монреальской шкале оценки когнитивных функций до лечения и спустя 10 дней инфузионной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа, n=27		Группа сравнения, n=27	
	0 день	11 день	0 день	11 день
МоСА, общий балл	27,26±0,11	29,25±0,09*	26,91±0,15	27,18±0,17**
Внимание	5,47±0,04	6,34±0,02*	5,08±0,13	5,57±0,02**
Счёт (прямой и обратный)	1,68±0,02	2,04±0,02*	2,19±0,02	2,28±0,02**
Хлопок на букву А	0,72±0,01	1,02±0,01*	0,71±0,05	0,82±0,02**
Вычитание из 100 по 7	2,88±0,04	2,99±0,01	2,91±0,02	2,96±0,01
Память	7,84±0,08	8,02±0,06	7,91±0,06	7,96±0,02
Отсроченное воспроизведение 5 слов	4,76±0,06	5,04±0,06	4,68±0,04	4,78±0,03
Узнавание животных	3,4±0,00	3,4±0,00	3,4±0,00	3,4±0,00
Зрительно-пространственные навыки	3,36±0,05	4,28±0,09*	3,62±0,08	3,85±0,06**
Копирование куба	0,96±0,02	0,99±0,01	0,93±0,02	0,96±0,01
Рисование часов	2,31±0,03	3,19±0,04*	2,28±0,06	2,52±0,01**
Регуляторные навыки	3,74±0,04	4,39±0,02*	3,82±0,12	3,92±0,03**
Беглость речи	0,44±0,04	1,05±0,02*	0,48±0,03	0,67±0,02**
Абстракция	2,3±0,00	2,3±0,00	2,3±0,00	2,3±0,00
Создание альтернирующего пути	0,86±0,06	0,93±0,02	0,84±0,05	0,89±0,02
Ориентация	6,62±0,01	6,52±0,02	6,58±0,02	6,56±0,02
Повторение фразы	1,65±0,01	2,12±0,01*	1,78±0,01	1,88±0,02**
Литеральные ассоциации	12,35±0,13	14,36±0,09*	12,48±0,11	12,73±0,09**
Категориальные ассоциации	21,32±0,41	21,44±0,49	21,46±0,27	21,54±0,21

Примечание: МоСА-тест – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; * различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей внутри группы перед началом лечения цитофлавином (0 день)

терапии) и по окончании курса инфузионной терапии (11 день лечения); ** различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении основной группы и группы сравнения.

На фоне проведенной в течение 10 дней терапии пациенты основной группы исследования (цитофлавин) (табл. 2) ряд когнитивных заданий выполняли достоверно лучше, а именно: тесты, отражающие состояние внимания (на 29,5% улучшился субтест хлопка на букву А ($p=0,002$) и на 17,6% субтест повторения ряда чисел в прямом и обратном счете ($p=0,003$)); повторение фразы на 22,2% ($p=0,001$); зрительно-конструктивные навыки (рисование часов на 27,6% ($p=0,001$)); регуляторные навыки (беглость речи на 58,1% ($p=0,002$)); литеральные ассоциации на 14% ($p=0,05$). Необходимо отметить, что у больных, получавших в исследовании терапию цитофлавином, общий балл МоСА-теста отличался на 6,8% ($p < 0,05$) до и после лечения. Различия по средним показателям ориентации в месте и времени, памяти и категориальных ассоциаций среди пациентов основной группы исследования на фоне лечения были статистически незначимыми.

Анализ результатов исследования КФ в сравниваемых группах спустя 10 дней проводимой инфузионной терапии показал, что статистически значимая разница показателей наблюдалась в сфере регуляторных навыков (на 36,2% субтеста беглости речи, $p=0,003$); зрительно-пространственных навыков (на 21% субтеста рисования часов, $p=0,002$); внимания (на 19,6% субтест хлопка на букву А, $p=0,001$); литеральных ассоциаций (на 11,4%, $p < 0,05$) и на 11,3% повторения фразы ($p=0,001$). Среди больных, в терапии которых применялся цитофлавин, на 7,1% ($p < 0,05$) был больше общий балл МоСА-теста, чем у пациентов группы сравнения (табл. 2).

Изучение параметров качества жизни больных, принявших участие в данном исследовании, обнаружило снижение параметров психического и физического компонентов здоровья в обеих группах по всем шкалам опросника SF-36 до назначения соответствующей терапии без значимых различий между ними (табл. 3).

Таблица 3

Показатели качества жизни (опросник SF-36) пациентов в зависимости от метода терапии (баллы, $M \pm m$)

Показатели	Основная группа, n=27		Группа сравнения, n=27	
	0 день	11 день	0 день	11 день
Физическое функционирование	76,4±2,6	99,5±1,9* **	83,3±2,4	87,4±2,3
Физическое состояние	77,1± 2,8	97,2±2,4* **	75,3±1,9	83,3±1,2*
Интенсивность боли	66,2±1,9	90,6±2,0* **	63,5±2,2	71,8±1,1*
Общее состояние	80,4±2,3	99,9±1,3* **	83,4±2,9	87,2±1,1
Жизненная активность	48,7±2,1	76,8±2,9* **	47,5±1,7	54,7±2,1*
Социальное функционирование	40,5±1,6	43,6±1,9	38,9±1,1	42,7±1,3
Эмоциональное	82,8±2,1	86,3±2,5	79,5±3,4	83,4±2,1

функционирование				
Психическое здоровье	65,4±2,3	82,6±1,1*·**	62,4±2,1	69,9±1,0*

Примечание: * различия статистически значимы ($p<0,05$) при сравнении показателей внутри группы перед началом лечения цитофлавином (0 день терапии) и по окончании курса инфузионной терапии (11 день лечения); ** различия статистически значимы ($p<0,05$) при сравнении основной группы и группы сравнения.

В ходе анализа полученных данных опросника SF-36 до начала и через 10 дней лечения среди пациентов 1-й и 2-й групп нами установлено статистически значимое улучшение показателей физического функционирования и общего состояния (в 1,3 и 1,2 раза соответственно) в группе больных, где применяли цитофлавин. В свою очередь в группе пациентов, получавших плацебо, значимых изменений соответствующих параметров не произошло. На фоне применения цитофлавина на 12,1% и 12,7% соответственно увеличились показатели физического функционирования больных и общего состояния, чем после активного плацебо. В обеих исследуемых группах улучшились значения параметров «психического здоровья», «физического состояния», «жизненной активности» и «интенсивности боли», при этом в 1-й группе пациентов указанные показатели были гораздо выше (на 15,4%, 14,3%, 20,7% и 28,7% соответственно) по окончании курса лечения и достигали статистически значимых различий в исследуемых группах. Кроме этого, в областях социального и эмоционального функционирования не отмечалось достоверного повышения суммы баллов теста у пациентов обеих исследуемых групп (табл. 3).

В результате изучения жалоб больных, которые указывали на поражения ЦНС, возникшие после перенесенного заболевания COVID-19 и повлекшие за собой развитие легких (додементных) расстройств когнитивной сферы, анализа показателей шкалы MoCA нами констатировано, что в группе больных, получавших инфузионную терапию цитофлавином, по окончании курса лечения наблюдалось существенное клиническое улучшение подавляющего большинства когнитивных функций, что подтверждается положительной динамикой значений параметров качества жизни больных в соответствии с опросником SF-36 (табл. 1-3). Среди пациентов основной группы наблюдалась хорошая переносимость препарата цитофлавин без развития нежелательных и побочных явлений.

Заключение

Использование цитофлавина в дозе 10 мл внутривенно капельно (на 100 мл раствора натрия хлорида 0,9%) в течение 10 дней у больных, перенесших среднетяжелую форму COVID-19, способствует существенному уменьшению частоты встречаемости жалоб на головную боль, головокружение, понижение умственной работоспособности на 32%, $p=0,05$; позволяет значительно повысить общий балл с оптимизацией многих функций когнитивной сферы на 20,3%, $p<0,05$, по результатам оценки показателей шкалы MoCA; улучшить качество жизни в области психического здоровья, жизненной активности, общего состояния,

физического состояния, физического функционирования и интенсивности боли на 19,5 %, $p=0,05$, по параметрам опросника SF-36, в сопоставлении с группой сравнения.

Лекарственное средство цитофлавин обладает хорошим профилем эффективности и безопасности, нежелательные явления у пациентов не регистрировались.

Список литературы

1. Ellul M., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19 (9). P. 767-783.
2. Pilotto A., Padovani A.. Reply to the Letter «COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation» // *Ann.Neurol.* 2020. Vol. 88 (4). P. 861-862.
3. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Spermhake J.P., Schröder A.S., Edler C., Mushumba H., Fitzek A., Allweiss L., Dandri M., Dottermusch M., Heinemann A., Pfefferle S., Schwabenland M., Sumner Magruder D., Bonn S., Prinz M., Gerloff C., Püschel K., Krasemann S., Aepfelbacher M., Glatzel M. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19. P. 919-929.
4. Troyer E., Kohn J., Brain S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // *Behav Immun.* 2020. Vol. 87. P. 34-39.
5. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M., Yilmaz A., Lindh M., Nilsson S., Price R.W., Blennow K., Zetterberg H., Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19 // *Neurology.* 2020. Vol. 95. P. 1754-1759.
6. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. № 120 (5). С. 7-15.
7. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P., Zandi M.S., Lewis G., David A.S. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* 2020. Vol. 7 (7). P. 611-627.
8. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение «Цитофлавин».
9. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А., Решетников А.А., Зубарева Е.В., Трубецков А.Д., Анащенко А.В., Евдокимов А.В. Эффективность применения цитофлавина в лечении больных хроническим бруцеллезом // *Клиническая медицина.* 2011. № 2. С. 56-58.
10. Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Сатарова С.А. Использование

препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней // Терапевтический архив. 2016. № 11. С. 121-127.

11. Колоколов О.В., Шульдяков А.А., Бакулев А.Л., Колоколова А.М., Барыльник Ю.Б., Рамазанова К.Х. Нейропротективная и метаболическая поддержка антимикробной терапии у больных с нейросифилисом // Инфекционные болезни. 2020. № 18 (3). С. 159-166.

12. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Практическое руководство по применению МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: ГНЦ СиСП им. В. П. Сербского, 2010. 140 с.

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021).

14. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. [Электронный ресурс]. URL: http://medstatistic.ru/articles_guides.html (дата обращения: 05.04.2023).